

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 15 日 (15.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/062800 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04, 471/04, A61K 31/4985, 31/5025, 31/5377, 31/437, 31/519, A61P 43/00, 25/28, 1/14, 3/04, 3/10, 25/32, 25/30, 25/20, 25/06, 25/04, 9/10, 25/00, 21/02, 25/08, 21/00, 27/06, 27/00, 25/02, 17/14, 9/12, 9/00, 9/06, 9/02, 11/00, 11/06, 29/00, 37/08, 15/10, 15/12, 15/08, 35/00, 31/18, 37/04, 13/00, 19/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01098

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 8 日 (08.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-32637 2001 年 2 月 8 日 (08.02.2001) JP  
特願2001-133208 2001 年 4 月 27 日 (27.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 日比 滋樹 (HIBI, Shigeki) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮 2-7-12 Ibaraki (JP). 高橋 良典 (TAKAHASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 9-7-310 Ibaraki (JP). 星野 偉久 (HOSHINO, Yorihiisa) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園 2-11-3702 Ibaraki (JP). 菊池 浩一 (KIKUCHI, Koichi) [JP/JP]; 〒300-0064 茨城県土浦市東若松町 3376-1-302 Ibaraki (JP). 副島 太啓 (SOEJIMA, Motohiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保 4-8-7 1-102 Ibaraki (JP). 吉内 達也 (YOSHIUCHI, Tatsuya) [JP/JP]; 〒302-0115 茨城県守谷市大字守谷甲 1089 番地 Ibaraki

(JP). 慎 光玉 (SHIN, Kogyoku) [KR/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前 9-7-409 Ibaraki (JP). 小野 睦子 (ONO, Mutsuko) [JP/JP]; 〒300-1222 茨城県牛久市南 2-30-1 B-109 Ibaraki (JP). 柴田 寿 (SHIBATA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田 1-30-30 Ibaraki (JP). 伊野 充洋 (INO, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒300-1234 茨城県牛久市中央 5-3-6-303 Ibaraki (JP). 平川 哲也 (HIRAKAWA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮 1-10-19 I-101 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 古谷 馨 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

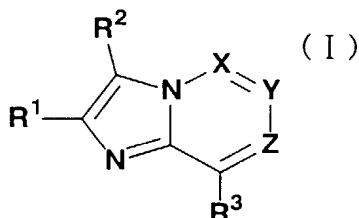
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BICYCLIC NITROGENOUS FUSED-RING COMPOUND

(54) 発明の名称: 二環性含窒素縮合環化合物

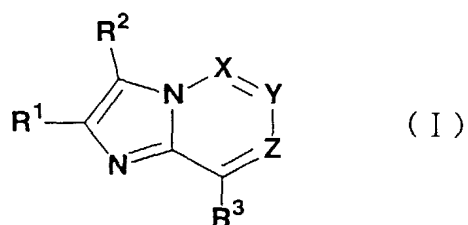
(57) Abstract: A novel compound having an excellent antagonistic effect on a corticotropin-releasing-factor receptor. It is a compound represented by the following formula or a salt thereof. (I) In the formula, R<sup>1</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, etc.; R<sup>2</sup> represents halogeno, cyano, nitro, C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>2-10</sub> alkenyl, C<sub>2-10</sub> alkynyl, etc.; R<sup>3</sup> represents an optionally substituted C<sub>6-14</sub> aromatic hydrocarbon group or an optionally substituted, 5- to 14-membered aromatic heterocyclic group; and X, Y, and Z each independently represents nitrogen or CR<sup>4</sup> (wherein R<sup>4</sup> represents hydrogen, halogeno, cyano, nitro, optionally halogenated C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.), provided that at least two of X, Y, and Z represent CR<sup>4</sup>.

[続葉有]



## (57) 要約:

本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（Corticotropin-releasing-factor）受容体に対し優れた拮抗作用を有する新規化合物を提供する。すなわち、下記式で表される化合物またはその塩を提供する。



式中、 $R^1$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基等を、 $R^2$ はハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基等を、 $R^3$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を、X、YおよびZはそれぞれ独立にNまたは $CR^4$ （式中、 $R^4$ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基等を示す）を示し、この場合において、X、YおよびZのうち少なくとも2つは $CR^4$ を示す。

## 明細書

## 二環性含窒素縮合環化合物

## 技術分野

本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing-factor) 受容体拮抗活性を有する新規化合物、その塩、それらの水和物、それらの製造法ならびにその医薬用途に関する。

## 従来技術

副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor ; 以下、「CRF」という。) は41個のアミノ酸から成る神経ペプチドであり、はじめに羊の視床下部から単離され [Science, 213, 1394 (1981)]、次いでラット [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)]、ヒト [EMBO J. 5, 775 (1983)] において存在が確認された。CRFは下垂体、視床下部に最も多く存在し、大脳皮質、小脳等の脳内に広く分布している。また、末梢組織においては胎盤、副腎、肺、肝臓、膵臓や消化管に存在することが確認されている。 [J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176 (1987)、J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988)、Regul. Pept., 18, 173 (1987)、Peptides, 5 (Suppl. 1), 71 (1984)]。CRF受容体にはCRF1とCRF2の2つのサブタイプが存在し、CRF1受容体は大脳皮質、小脳、嗅球、下垂体、扁桃核等に多く分布することが報告されている。最近、CRF2受容体にはCRF2 $\alpha$ 、CRF2 $\beta$ という2つのサブタイプの存在が確認され、CRF2 $\alpha$ 受容体は視床下部、中隔野、脈絡叢に多く分布し、CRF2 $\beta$ 受容体は主に骨格筋等の末梢組織に分布し、中枢では脳血管に分布していることがわかってきた [J. Neuroscience, 15 (10) 6340 (1995); Endocrinology, 137, 72 (1996); BBA, 1352, 129 (1997)]。各受容体は分布が異なることからその役割も異なることが示唆される。CRFは視床下部において生成・分泌され、ストレスによる副腎皮質刺激ホルモン (ACT

H) の放出を促す [Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)]。内分泌に対する役割に加え、CRFは脳内において神経伝達物質もしくは神経調節物質として働き、ストレスに対する電気生理的、自律神経及び行動等を統合している [Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]。

現在、CRFはいろいろな疾患に関与すると考えられており、以下のような報告がある。

うつ病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である [Am. J. Psychiatry, 144 (7), 873 (1987)] ; うつ病患者の視床下部のCRF-mRNAレベルは正常人に比較し高値である [Am. J. Psychiatry, 152, 1372 (1995)] ; 自殺者の大脳皮質のCRF受容体は減少している [Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)] ; うつ病患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない [N. Engl. J. Med., 314, 1329 (1986)] ; 強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群等のある種の不安患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である [Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794 (1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624 (1997); Biol. Psychiatry, 39, 776 (1996)] ; パニック障害患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない [Am. J. Psychiatry, 143, 896 (1986)] ; 実験動物の脳内にCRFを投与すると不安行動が認められる [Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10 (1), 176 (1992)]。また、CRF過剰発現マウスでは正常動物と比較し不安行動が多く認められる [J. Neurosci., 14 (5), 2579 (1994)] ; 抗不安剤投与により青斑核のCRFは減少する [J. Pharmacol. Exp. Ther., 258, 349 (1991)]。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は動物モデルにおいて抗不安作用を発揮する [Brain Res., 509, 80 (1990); Regulatory Peptides, 18, 37 (1987); J. Neurosci., 14 (5), 2579 (1994)] ; アルコールやコカイン等の依存性薬物の禁断による異常行動をペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は抑制する [Psychopharmacology, 103, 227 (1991)] ; CRFはラットの性行動を抑制する [Nature, 305, 232 (1983)] ; CRFはラットの睡眠を減少させることから



睡眠障害に関与すると考えられる〔Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987)〕；脳虚血やNMDA受容体の活性化による脳の障害や脳波異常をペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は抑制する〔Brain Res., 545, 339 (1991)、Brain Res., 656, 405 (1994)〕；CRFは脳波を覚醒し、痙攣を誘発する〔Brain Res., 278, 332 (1983)〕；精神分裂病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である〔Am. J. Psychiatry, 144 (7), 873 (1987)〕；アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺患者の脳皮質のCRFは減少している〔Neurology, 37, 905 (1987)〕；ハンチントン病の神経節ではCRFは減少している〔Brain Res., 437, 355 (1987)、Neurology, 37, 905 (1987)〕。また、ラットにおいてCRF投与により学習・記憶が高まることがわかっている〔Nature, 378, 284 (1995)；Neuroendocrinology, 57, 1071 (1993)〕；筋萎縮性側索硬化症患者の脳脊髄液中のCRFは低下している。CRF過剰発現マウスではACTHと副腎皮質ステロイドの過剰分泌が起こり、筋肉の萎縮、脱毛、不妊等のクッシング症候群類似の異常が認められる〔Endocrinology, 130 (6), 3378 (1992)〕；神経性食思不振症患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値であり、神経性食思不振症患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない〔J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 319 (1986)〕；実験動物においてCRFは摂食を抑制する〔Neuropharmacology, 22 (3A), 337 (1983)〕。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は動物モデルにおいてストレス負荷による摂食低下を改善した〔Brain Res. Bull., 17 (3), 285 (1986)〕；CRFは遺伝性肥満動物において体重増加を抑制した〔Physiol. Behav., 45, 565 (1989)〕；CRF値の低さと肥満症候群が関係することが示唆されている〔Endocrinology, 130, 1931 (1992)〕；セロトニン再取り込み阻害剤の摂食抑制及び体重減少作用はCRFの遊離を介している可能性が示唆されている〔Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)〕；CRFは中枢性もしくは末梢性に作用し、胃の収縮性を弱め、胃排出能を低下する〔Regulatory Peptides, 21, 173 (1988)；Am. J. Physiol., 253, G241 (1987)〕。また、腹部の手術による

胃の機能低下に対し、ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は回復作用を有する〔Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)〕；CRFは胃の重炭酸イオンの分泌を促進し、胃酸分泌を減少するとともに寒冷拘束ストレス潰瘍を抑制する〔Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)〕。また、非拘束ストレス動物ではCRF投与により潰瘍は増加する〔Life Sci., 45, 907 (1989)〕；CRFは小腸輸送を抑制し、大腸輸送を促進し排便を惹起する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)は拘束ストレスによる胃酸分泌低下、胃排出低下、小腸輸送低下及び大腸輸送亢進に対し抑制作用を有する〔Gastroenterology, 95, 1510 (1988)〕；健康人において精神的ストレスは、不安や腸拡張によるガス、腹痛を増加し、CRFは不快の閾値を下げる〔Gastroenterol., 109, 1772 (1995)；Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)〕；過敏性腸症候群患者は健康人に比較し、CRF投与により大腸運動が過剰に亢進する〔Gut, 42, 845 (1998)〕；CRF投与により血圧、心拍数、体温が上昇する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)はストレスによる血圧、心拍数、体温上昇を抑制する〔J. Physiol., 460, 221 (1993)〕；実験動物の炎症部位やリウマチ性関節炎患者の関節液中において局所的にCRFの生成が増加している〔Science, 254, 421 (1991)；J. Clin. Invest., 90, 2555 (1992)；J. Immunol., 151, 1587 (1993)〕；CRFは肥満細胞の脱顆粒を惹起し、血管透過性を亢進する〔Endocrinology, 139(1), 403 (1998)；J. Pharmacol. Exp. Ther., 288(3), 1349 (1999)〕；自己免疫性甲状腺炎患者においてもCRFが検出される〔Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)〕；実験的自己免疫性脳脊髄膜炎ラットにCRFを投与すると、麻痺などの症状の進行は著明に抑制された〔J. Immunol., 158, 5751 (1997)〕；先端巨大症患者の下垂体腺腫培養系においてurocortin (CRFの類縁体)は成長ホルモン分泌を増加させた〔Endocri. J., 44, 627 (1997)〕。さらに、CRFは白血球におけるインターロイキン1やインターロイキン2等のサイトカインの分泌を刺激する〔J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989)；Neurosci. Lett., 120, 151 (1990)〕；CR

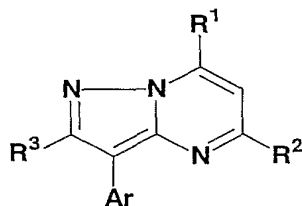
F投与及びストレス負荷によりTリンパ球の増殖、ナチュラルキラー細胞活性は低下する。ペプチド性CRFアンタゴニストの $\alpha$ -helical CRF (9-41)はCRF投与及びストレス負荷によるこれら免疫細胞の機能低下を改善する〔Endocrinology, 128 (3), 1329 (1991)〕；CRF投与により呼吸が著しく増加する〔Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990)〕。長期人工呼吸器を装着した高齢の患者ではCRF投与により呼吸の増悪と不眠が認められた〔Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992)〕。

上記研究報告から、CRFアンタゴニストは、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病を含むうつ病及び抑うつ症状、そう病不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、パーキンソン病・ハンチントン病等の神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、食欲亢進及び他の摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンなどに対する薬物嗜好、薬物あるいはアルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、二エール症候群、自律神経失調症、脱毛症、心臓神経症、胃腸神経症、膀胱神経症を含む神経症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常及び神経性嘔吐、高血圧、神経性狭心症を含む心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害（例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等）、疼痛、アレルギー性疾患（例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等）、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異

常、脳脊髄炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症等の治療・予防に優れた効果を発揮するものと期待することができる。CRFアンタゴニストとして、例えば、ヒトや他の哺乳類のCRFのアミノ酸配列の一部を改変または欠損させたペプチド型のCRF受容体アンタゴニストに関する報告があり、当該アンタゴニストのACTH放出抑制作用や抗不安作用を示すとされている〔Science, 224, 889 (1984)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994)、Brain Research Reviews, 15, 71 (1990)〕。しかしながら、ペプチド誘導体は、生体内での化学的安定性や経口吸収性、生体利用率、脳内移行性、等の薬物動態学的観点から、医薬品としての利用価値は低いといわざるを得ない。

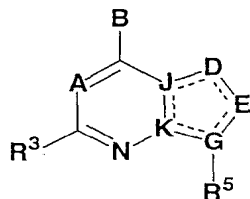
一方、非ペプチド型のCRFアンタゴニストに関しては、以下のような報告がある。

[1] 式



〔式中、 $R^1$ は $NR^4R^5$ 等を示す； $R^2$ は $C_{1-6}$ アルキル基等を示す； $R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル基等を示す； $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル基等を示す； $R^5$ は $C_{1-8}$ アルキル基等を示す；Arはフェニル基等を示す。〕で表わされる化合物、その立体異性体またはそれらの薬理学的に許容される酸付加塩（WO 97/29109）；

[2] 式



〔式中、破線は単結合または二重結合を示す；Aは $CR^7$ 等を示す；Bは $NR^1R^2$ 等を示す；JおよびKは同一または相異なって窒素原子等を示す；DおよびEは同一または相異なって窒素原子等を示す；Gは窒素原子等を示す； $R^1$ はC

$_1-C_6$ アルキル基等を示す； $R^2$ は $C_1-C_{12}$ アルキル基等を示す； $R^7$ は水素原子等を示す。〕で表わされる化合物またはその薬理学的に許容される塩（WO 98/08847）；

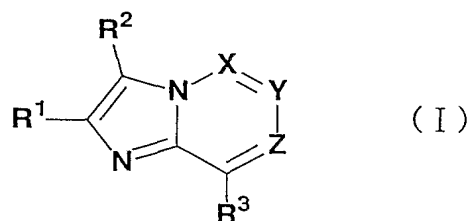
[3] WO 95/10506に記載のアニリノピリミジン化合物、WO 95/34563に記載のピラゾロピリジン化合物、WO 94/13661に記載のピラゾール化合物、WO 94/13643に記載のピラゾールならびにピラゾロピリミジン化合物、WO 94/18644に記載のアミノピラゾール、WO 94/13677に記載のピラゾロピリミジン化合物、WO 94/13676に記載のピロロピリミジン化合物、EP-659747、EP-611766に記載のチアゾール化合物、J. Med. Chem., 39, 4358 (1996)に記載のアニリノピリミジン化合物、ibid. 39, 4354 (1996)に記載のアニリノトリアジン化合物およびWO 97/29110に記載のチエノピリミジン化合物、等。また、

[4] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン化合物として例えばEP 0068378に記載の化合物が、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン化合物として例えばEP 0353902に記載の化合物がある。

上記の如く、医薬として有用なCRF受容体アンタゴニストの提供が切望されているが、優れたCRF受容体アンタゴニスト作用を示し、且つ、医薬として、薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ臨床で有効に作用する薬剤は未だ見出されていない。即ち、本発明の目的は、そのような優れたCRF受容体アンタゴニストを探索し、見出すことにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、精力的に研究を重ねた。その結果、式



〔式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル

基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{1-7}$ 脂肪族アシル基を示す]、 $-CO-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、 $-CO-A^1$  [ $A^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基または $C_{2-8}$ アルキニル基を示す]、 $-G^1-A^2$  [ $G^1$ は $-O-CO-$ 、 $S$ 、 $SO$ または $SO_2$ を、 $A^2$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基を示す] または  $-SO_2-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す] で表わされる基を示し、更に前記 $R^1$ はハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および $C_{2-6}$ アルケニルチオ基から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

$R^2$ は

(a)ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{2-6}$ アルケニル基、 $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ $C_{1-6}$ アルキル基、アミノカルボニル $C_{1-6}$ アルキル基、ヘテロアリールカルボニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、アリ

ール $C_{1-6}$ アルキル基、アリール基、5乃至14員複素環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または $C_{2-6}$ アルケニルオキシカルボニル基を示す]、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、 $-CO-A^3$  [ $A^3$ は水素原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-8}$ アルケニルオキシ基、アリール基またはヘテロアリール基を示す]、 $-O-C(O)-A^4$  [ $A^4$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基または $C_{2-8}$ アルキニル基を示す]、 $-G^2-A^5$  [ $G^2$ はS、SOまたは $SO_2$ を、 $A^5$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基を示す]で表わされる基もしくは5乃至14員非芳香族複素環式基を示すか、または、

(b) $R^1$ と結合して一緒に環を形成していてもよく、更に、

前記(a)または(b)の場合において $R^2$ はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、 $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、アリール基およびヘテロアリール基から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

$R^3$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；

X、YおよびZはそれぞれ独立に(a)Nまたは(b) $CR^4$  [式中、 $R^4$ は(aa)水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $-NR^{4a}R^{4b}$  [式中、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、アリール基、5乃至14員複素環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または $C_{2-6}$

アルケニルオキシカルボニル基を示す] もしくは  $-G^3-A^6$  [式中、 $G^3$ はS、SOまたはSO<sub>2</sub>を； $A^6$ はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>2-6</sub>アルケニル基を示す]を示すか、または、(bb)R<sup>4</sup>どうし、若しくは、R<sup>2</sup>とR<sup>4</sup>とで結合して一緒になり環を形成していてもよい。]を示す；この場合において、X、YおよびZのうち少なくとも2つはCR<sup>4</sup> [式中のR<sup>4</sup>は前記定義と同意義を示す]を示す；ただし、上記定義において、下記(1)乃至(4)の場合の化合物は除かれる。

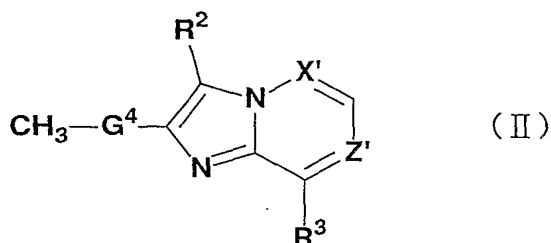
- (1) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がメチル基で、X、YおよびZがCHで、且つ、R<sup>3</sup>が2,4-ジクロロフェニル基である場合、
- (2) R<sup>1</sup>がトリフルオロメチル基で、R<sup>2</sup>がフッ素原子または臭素原子で、Xが窒素原子で、Yが=C(CH<sub>3</sub>)-で、ZがCHで、且つ、R<sup>3</sup>がフェニル基である場合、
- (3) R<sup>1</sup>がトリフルオロメチル基で、R<sup>2</sup>がエトキシカルボニル基またはアミド基で、Xが窒素原子で、Yが=C(CH<sub>3</sub>)-で、ZがCHで、且つ、R<sup>3</sup>が3-クロロフェニル基である場合、
- (4) R<sup>1</sup>が水素原子で、R<sup>2</sup>が4-ホルミルニルメチル基で、Xが窒素原子で、Yが=CR'- [R'はフェニル基を示す。]で、ZがCHで、且つ、R<sup>3</sup>がフェニル基である場合。]で表される新規な化合物（以下、「化合物(I)」と称することがある。）、その塩およびそれらの水和物を合成することに成功し、さらに驚くべきことに、該化合物が優れたCFRアンタゴニスト作用を有することを見出して、本発明を完成した。

即ち、本発明は、(1) 前記式(I)で表わされる化合物またはその塩、(2) R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-8</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基またはC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基である前記(1)記載の化合物またはその塩、(3) R<sup>1</sup>がメチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o-プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i s o-プロピルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メチルスルホニル基またはエチルスル



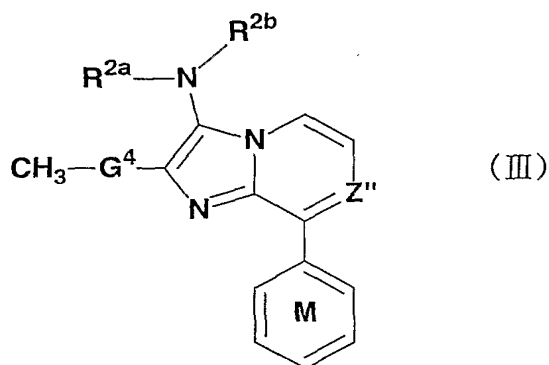
ホニル基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(4)  $R^1$  が  $-G^4-CH_3$  [式中、 $G^4$  は単結合、 $CH_2$ 、O または S を示す。] である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(5)  $R^2$  がそれぞれ置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$  アルケニルスルホニル基または  $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  はそれぞれ前記定義と同意義を示す。] である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(6)  $R^2$  が  $-NR^{2aa}R^{2bb}$  [式中、 $R^{2aa}$  および  $R^{2bb}$  はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{2-8}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、5 乃至 14 員非芳香族複素環式基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-8}$  アルコキシ基、 $C_{1-8}$  アルコキシ  $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基または 5 乃至 14 員複素環式基を示し、更に前記  $R^{2aa}$  および  $R^{2bb}$  はそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい。] である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(7)  $R^2$  がジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(8)  $R^3$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(9)  $R^3$  がハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基または 5 乃至 8 員芳香族複素環式基から選ばれる 1 乃至 4 個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(10)  $R^3$  がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基およびピロリル基から選ばれる 1 乃至 3 個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(11) X、Y および Z のうちいずれか 1 つが N で、残る 2 つが  $CR^{4'}$  [式中、 $R^{4'}$  は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す。] である前記 (1) 記載の化合物またはその塩、(12) X および Y が  $CR^{4'}$  [式中、 $R^{4'}$  は前記定義と同意義を示す。] で、Z が N で

ある前記（１）記載の化合物またはその塩、（１３） $X$ 、 $Y$ および $Z$ が $CR^{4'}$ 〔式中、 $R^{4'}$ は前記定義に同意義を示す。〕で表わされる基である前記（１）記載の化合物またはその塩、（１４） $R^{4'}$ が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基である前記（１０）乃至（１２）のいずれか１に記載の化合物またはその塩、（１５） $R^{4'}$ が水素原子である前記（１０）乃至（１２）のいずれか１に記載の化合物またはその塩、（１６）式



〔式中、 $X'$  および  $Z'$  はそれぞれ独立に  $N$  または  $CH$  を〔この場合において  $X'$  および  $Z'$  のうち少なくとも１つは  $CH$  を示す。〕、 $G^4$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる前記（１）記載の化合物またはその塩、（１７） $R^2$  が  $-NR^{2aa}R^{2bb}$ 〔式中、 $R^{2aa}$  および  $R^{2bb}$  はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{2-8}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、５乃至１４員非芳香族複素環式基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-8}$  アルコキシ基、 $C_{1-8}$  アルコキシ  $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基または５乃至１４員複素環式基を示し、更に前記  $R^{2aa}$  および  $R^{2bb}$  はそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい。〕である前記（１６）記載の化合物またはその塩、（１８） $R^2$  がジ（ $C_{1-6}$  アルキル）アミノ基である前記（１６）記載の化合物またはその塩、（１９） $R^3$  がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である前記（１６）記載の化合物またはその塩、（２０） $R^3$  がハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基または５乃至８員芳香族複素環式基から選ばれる１乃至４個

の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である前記  
(16) 記載の化合物またはその塩、(21) 式



〔式中、Z'' はNまたはCHを、M環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、G<sup>4</sup>、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる前記(1) 記載の化合物またはその塩、(22) R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-8</sub>アルコキシC<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基で、更にそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい前記(21) 記載の化合物またはその塩、(23) R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基である前記(21) 記載の化合物またはその塩、(24) M環が更にハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基ハロゲノC<sub>1-6</sub>アルキル基またはハロゲノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる1乃至3個の基で置換されていてもよいベンゼン環である前記(21) 記載の化合物またはその塩、(25) 化合物がN-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-N, N-ジプロピルアミン 塩酸塩、N-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-N-(1-エチルプロピル)アミン、N-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]-N, N-ジプロピルアミン 塩酸塩、N-シクロプロピルメチル-N-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-

－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*－イソブチルアミン、

*N*－[8－(2, 4－ジクロロフェニル)－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*－プロピル－*N*－テトラヒドロ－3－チオフェニルアミン、

*N*3, *N*3－ジプロピル－2－イソプロピル－8－(2－メトキシ－4, 6－ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－アミン、

*N*－[2－エチル－8－(6－メチル－1, 3－ベンゾジオキソール－5－イル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*, *N*－ジプロピルアミン、

*N*－[2－エチル－8－(4－メトキシ－2, 5－ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*, *N*－ジプロピルアミン、

*N*－シクロプロピルメチル－*N*－[8－(2, 4－ジクロロフェニル)－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*－(2－メトキシエチル) アミン 塩酸塩、

*N*－[8－(2－クロロ－4－メトキシフェニル)－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*, *N*－ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*－8－[5－クロロ－4－(2, 5－ジメチル－1 *H*－1－ピロイル)－2－メトキシフェニル]－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル－*N*, *N*－ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*－[8－(2, 4－ジクロロフェニル)－2－エチル－6－メチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*, *N*－ジプロピルアミン 塩酸塩、

*N*3, *N*3－ジプロピル－5－ブromo－8－(2, 4－ジクロロフェニル)－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－アミン、

8－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－(ジプロピルアミノ)－2－エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－6－イル シアナイド、

*N*－[8－(2, 4－ジクロロフェニル)－2－エチル－6－メトキシイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン－3－イル]－*N*, *N*－ジプロピルアミン、

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-アミン、

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(2-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン、

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン、

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,

*N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

1- [[8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル) アミノ] -2-プロパノール、

2- [[8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル) アミノ] アセトアミド、

4- [3- [ジ (シクロプロピルメチル) アミノ] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-8-イル] -3-メトキシベンゾニトリル、

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*- [8- (2-メトキシ-4-テトラヒドロ-1 *H*-1-ピロリルフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] アミン、

*N*2- [8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*2-シクロプロピルメチル-2-フルアミド、

*N*- [8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*- (2-フリルメチル) アミン、

*N*- [8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*- (2-モルホリノエチル) アミン、

*N*- [8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*- [2- (1 *H*-1-ピラゾイル) エチル] アミン、

*N*- [8- [2-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*- [2- (1 *H*-1-イミダゾ1イル) エチル] ア

ミン、

2- [2-エチル-3- (1-エチルプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] -3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル、

3- (1-エトキシブチル) -2-エチル-8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン、

1- [8- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] -1-ブタノン O1-メチルオキシム、

3- (1-エトキシブチル) -8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン、

N- [8- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] -N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン、

N- [2-エチル-8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -N, N-ジプロピルアミン、

N- [2-エチル-8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -N, N-ジプロピルアミン、

N, N-ジシクロプロピルメチル-N- [2-エチル-8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] アミン、

N- [8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -N, N-ジプロピルアミン、

N- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -N, N-ジプロピルアミン、

N- [8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -N, N-ジプロピルアミン、

N- [8- (2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -2- (メチルス

ルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピル-*N*-(2-プロピニル) アミン、

*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピル-*N*-(3-チエニル) アミン、

*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-シクロブチ



ルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、

*N*-シクロブチルメチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-アミン、

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン、

*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-プロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-アミン、

*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-(3-フルオロプロピル)-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-アミン、

*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-アミンまたは

*N*3-プロピル-*N*3-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-アミン、

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロブチルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン または

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミンである前記(1)記載の化合物またはその塩、(26)前記(1)記載の化合物またはその塩および薬理学上許容される担体を含有してなる医薬組成物、(27)副腎皮質刺激ホルモン放出因子(Corticotropin-releasing factor; 以下、「CRF」と称する。)および/またはCRF受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記(26)記載の組成物、(28)CRF受容体アンタゴニストである前記(26)記載の組成物、(29)CRF1受容体またはCRF2受容体のアンタゴニストである前記(26)記載の組成物、(30)うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤である前記(26)記載の組成物、(31)抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病の治療剤または予防剤である前記(30)記載の組成物、(32)消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤である前記(26)記載の組成物、(33)アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙攣性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、

H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤または予防剤である前記（２６）記載の組成物、（３４）C R F受容体のアンタゴニストの製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用、（３５）C R F 1受容体またはC R F 2受容体のアンタゴニストの製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用、（３６）うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤の製造のための、前記（１）記載の化合物またはその塩の使用、（３７）C R F受容体が関与する疾患を有する患者に対し、治療上有効量の前記（１）記載の化合物またはその塩を単回または複数回投与することを特徴とする、C R F受容体が関与する疾患の治療法または予防法、（３８）前記（１）記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬、（３９）C R Fおよび／またはC R F受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である前記（３８）記載の医薬、（４０）C R F受容体アンタゴニストである前記（３８）記載の医薬、（４１）C R F 1受容体またはC R F 2受容体のアンタゴニストである前記（３８）記載の医薬、（４２）うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤である前記（３８）記載の医薬、（４３）抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病の治療剤または予防剤である前記（４２）記載の医薬、（４４）消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤である前記（３８）記載の医薬、（４５）アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、

多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤または予防剤である前記（３８）記載の医薬、（４６）C R Fおよび／またはC R F受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用、（４７）抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病である前記（３６）記載の使用、（４８）アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤また

は予防剤の製造のための前記（１）記載の化合物またはその塩の使用、（４９）前記（１）記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRFおよび／またはCRF受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法、（５０）前記（１）記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRF受容体拮抗作用が治療又は予防に有効な疾患を治療又は予防する方法、（５１）前記（１）記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、CRF 1受容体またはCRF 2受容体拮抗作用が治療又は予防に有効な疾患を治療又は予防する方法、（５２）前記（１）記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐を治療又は予防する方法、（５３）抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病である前記（５２）記載の方法、（５４）前記（１）記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング

症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症を治療または予防する方法に関する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書における「神経変性疾患」とは、急性変性疾患または慢性変性疾患を示し、具体的には例えばくも膜下出血、脳血管障害急性期等による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等を示す。本願明細書における「摂食障害」とは、食欲亢進、拒食症等を示す。本願明細書における「心臓血管障害」とは、神経性狭心症等を示す。本願明細書における「炎症性障害」とは、例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等を示し、「アレルギー性疾患」とは、例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等を示す。

本願明細書におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書における $C_{1-6}$ アルキル基とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル

基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の基である。

なお、本願明細書において、「*n*-」とは*normal*を、「*sec*-」とは*secondary*を、「*tert*-」とは*tertiary*をそれぞれ示す。

本願明細書におけるC<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、炭素数が2乃至6個のアルケニル基を示し、当該基における好ましい基としては、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基、等があげられる。

本願明細書におけるC<sub>2-6</sub>アルキニル基とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、当該基における好ましい例としては、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジンイル基、1, 6-ヘキサジンイル基、等があげられる。

本願明細書におけるC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基とは、3乃至8個の炭素原子で形成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、

等があげられる。本願明細書における $C_{3-8}$ シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロプロペン-1-イル基、3-シクロプロペニル基、1-シクロブテニル基、4-シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書における $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基とは、炭素数2乃至6個のアルケニルオキシ基を示し、例えばビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書における $C_{1-6}$ アルキルチオ基とは、炭素数1乃至6個のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-



ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等の基があげられる。

本願明細書における $C_{2-6}$ アルケニルチオ基とは、炭素数2乃至6個のアルケニルチオ基を示し、例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサジエニルチオ基、1, 6-ヘキサジエニルチオ基、等があげられる。

本願明細書における「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」における $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基とは、炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基だけでなく、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における好適な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

なお、本願明細書において用いる「アリール」および「アリール基」は、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基と同意義を示す。

本願明細書における「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における5乃至14員芳香族複素環式基とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個の複素原子を含んでなる単環式、二環式または三環式で、且つ、5乃至14員の芳香族複素環式基をいう。当該基における好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としてピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてチエニル基、ベンゾチエニル基、等；含酸素芳香族複素環式基としてフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

なお、本願明細書において用いる「ヘテロアリール」および「ヘテロアリール基」とは、5乃至14員芳香族複素環式基と同意義を示す。

本願明細書における5乃至14員非芳香族複素環式基とは、芳香族性を有しない飽和または不飽和な複素環式基であって、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個の複素原子を含んでなる単環式、二環式また

は三環式で且つ 5 乃至 14 員の非芳香族複素環式基をいう。当該基における好適な例をあげると、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、ピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等）から誘導される基も含まれる。

本願明細書における 5 乃至 14 員複素環式基とは、5 乃至 14 員の芳香族または非芳香族の複素環式基を示し、それぞれの意義は前記定義の如くである。

本願明細書における  $C_{2-7}$  脂肪族アシル基とは、 $C_{2-7}$  脂肪族飽和カルボン酸または  $C_{2-7}$  脂肪族不飽和カルボン酸のカルボキシル基から OH 基を除いた原子団を示し、好適な基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等があげられる。

本願明細書における  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基とは、前記  $C_{1-6}$  アルキル基が結合したスルフィニル基を示し、例えばメチルメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*iso*-プロピルスルフィニル基、等があげられる。

本願明細書における  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基とは、前記  $C_{1-6}$  アルキル基が結合したスルホニル基を示し、例えばメチルメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、等があげられる。

本願明細書における  $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{2-6}$  アルケニル基とは、前記  $C_{3-8}$  シクロアルキル基（例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等）でそれぞれ任意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル基（アルキル基の例としては例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基等）と  $C_{2-6}$  アルケニル基（アルケニル基の例としてはビニ

ル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基等)を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適な例をあげると、それぞれ、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピル*n*-プロピル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基等、および、シクロプロピルビニル基、シクロプロピルアリル基等である。

本願明細書における $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基および $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{2-8}$ アルケニル基とは、炭素数1乃至10個のアルコキシ基(アルコキシ基の例としてはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基等)でそれぞれ任意に置換された $C_{1-10}$ アルキル基(アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基等)と $C_{2-8}$ アルケニル基(アルケニル基の例としてはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基等)を示す。

本願明細書における $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{2-6}$ アルケニル基とは、前記 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基(アルケニルオキシ基の例としてはビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基等)でそれぞれ任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル基(アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基等)と $C_{2-6}$ アルケニル基(アルケニル基の例としてはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基等)を示す。

本源明細書における $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基とは、少なくとも1の水酸基で任意に置換された $C_{1-6}$ アルキル基(アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメ

チルプロピル基等)を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適には1個の水酸基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基で、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシ-1-エチル基、2-ヒドロキシ-1-プロピル基等である。

本願明細書における「5乃至14員非芳香族複素環式基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記5乃至14員非芳香族複素環式基(例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、ピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、ピリドン-イル基、フタルイミド-イル基、スクシンイミド-イル基等)で任意の位置が置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適な例としてはピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、ピラニル基またはテトラヒドロピラニル基でそれぞれ置換されたメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基または*tert*-ブチル基である。

本願明細書におけるC<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*so-プロピルチオ基等)で任意の位置が置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基(アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基等)を示す。

本願明細書におけるアミノカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基とは、式-CONH<sub>2</sub>で表される基で任意の位置が置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基(アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基等)を示す。

本願明細書におけるヘテロアリールカルボニル基とは、前記ヘテロアリール

基（例としてピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリルカルボニル基またはオキサジニルカルボニル基）が結合したカルボニル基を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適には、単環式ヘテロアリール基（例えばピロリル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基等）が結合したカルボニル基である。

本願明細書におけるヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基とは、前記ヘテロアリール基で任意の位置が置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適にはピロリル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基またはピリジル基が結合した $C_{1-6}$ アルキル基（アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基等）である。

本願明細書におけるアリール $C_{1-6}$ アルキル基とは、前記アリール基（例えば

フェニル基、ナフチル基等)で任意の位置が置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示し、好適にはフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基で、より好適にはベンジル基、フェニエチル基、等である。

本願明細書における $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基とは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基が結合したカルボニル基を示し、好適には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロポキシカルボニル基、*i s o*-プロポキシカルボニル基、等である。 $C_{2-6}$ アルケニルオキシカルボニル基とは、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基が結合したカルボニル基を示し、好適には例えばビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、2-メチルー1-プロペニルオキシカルボニル基等である。

本願明細書におけるハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基とは、少なくとも1個のハロゲン原子(例としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)によって任意の位置が置換された $C_{1-6}$ アルキル基(アルキル基の例としてメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、*i s o*-プロピル基、 $n$ -ブチル基、*i s o*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、 $n$ -ペンチル基等)を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適な例をあげると、フッ素原子、塩素原子および臭素原子から選ばれる1乃至4個の原子でそれぞれ置換されたメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、*i s o*-プロピル基、 $n$ -ブチル基、*i s o*-ブチル基、*sec*-ブチル基または*tert*-ブチル基(例えばトリフルオロメチル基等)である。

本願明細書におけるハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、少なくとも1個のハロゲン原子(例としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)によって任意の位置が置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基(アルキル基の例としてメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基等)を示し、好適な例は特に限定されないが、より好適な例をあげると、フッ素原子および塩素原子から選ばれる1乃至4個の原子でそれぞれ置換されたメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、*i s o*-

ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基または *tert*-ブトキシ基（例えばトリフルオロメトキシ基等）である。

本願明細書において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ同一または相異なって置換基を有していてもよいが、該置換基の好ましい例としては、(1) ハロゲン原子、(2) 水酸基、(3) ニトロ基、(4) シアノ基、(5) カルボキシ基、(6)  $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、(7) 式  $-S(O)_r R^{13}$  [式中、 $r$ は0、1または2の整数を示す； $R^{13}$ は(a) 水素原子、(b)  $C_{1-6}$ アルキル基、(c) 式  $-NR^{14}R^{15}$  (式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルキルアシル基、置換されていてもよいアリール $C_{1-4}$ アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)、(d) 置換されていてもよいアリール $C_{1-4}$ アルキル基、(e) 置換されていてもよいアリール基、(f) 置換されていてもよいヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル基または(g) 置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]、(h)  $-NR^{16}R^{17}$  [式中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-4}$ アルキルアシル基を示す。]、(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(j)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(k)  $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(l)  $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、(m)  $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい飽和の3ないし8員式ヘテロ環、(n) 置換されていてもよいアリール基、(o) 置換されていてもよいヘテロアリール基、(p)  $C_{2-6}$ アルケニル基、(q)  $C_{2-8}$ アルキニル基、(r)  $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、等があげられる。

本発明にかかる化合物(I)の一般式における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、YおよびZで用いられる基の意義は前記定義の如くである。

それぞれの好適な例は特に限定されないが、例えば $R^1$ の場合、更に好適な例をあげると、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $-G^1-A^2$  [式中の $G^1$ および $A^2$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。] 等で、最も好適なのは $C_{1-6}$ アルキル基（例えばメチル基、エチル



基等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基等)等である。

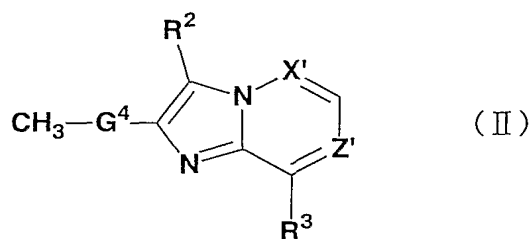
$R^2$ における更に好適な例は $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ $C_{2-6}$ アルケニル基、 $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ は前記定義とそれぞれ同意義を示す] 等で、最も好適なのは $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ は前記定義とそれぞれ同意義を示す] である。

$R^3$ における更に好適な例をあげると、置換基を有していてもよいフェニル基、または、置換基を有していてもよい5員もしくは6員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基またはピラジル基)で、最も好適なのは、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基またはピリジル基である。また、当該置換基としてより好適な例をあげると、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、 $-S(O)_rR^{13}$  [式中、 $r$ は0、1または2の整数を、 $R^{13}$ は(a)水素原子、(b) $C_{1-6}$ アルキル基、(c)式  $-NR^{14}R^{15}$  [式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または相異なって水素原子、置換されていてもよいアリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルキルアシル基、置換されていてもよいアリール $C_{1-4}$ アルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]、(d)置換されていてもよいアリール $C_{1-4}$ アルキル基、(e)置換されていてもよいアリール基、(f)置換されていてもよいヘテロアリール $C_{1-4}$ アルキル基または(g)置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。]、 $-NR^{16}R^{17}$  [式中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-4}$ アルキルアシル基を示す。]、 $C_{1-6}$ アルキル基(例

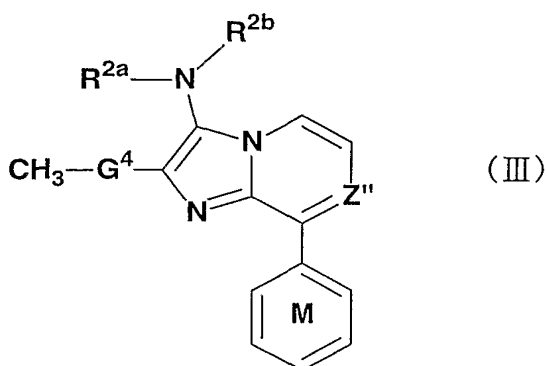
例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基等)、 $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基(例えばメトキシメチル基等)、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基(例えばトリフルオロメチル基等)、ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えばトリフルオロメトキシ基等)、等から選ばれる基で、更に好適なのは、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等から選ばれる基である。 $R^3$ における最も好適な例を更に具体的にあげると、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子または臭素原子)、シアノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルアミノ基およびジメチルアミノ基から選ばれる1、2または3個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である。

また、X、YおよびZの取り得る組合せは、少なくとも2つが同時に $CR^4$  [ $R^4$ の意義は前記定義に同意義を示す]を示す限りにおいて特に限定されない。

本発明にかかる化合物(I)における好適な例は特に限定されないが、その中でのより好適な例をあげると、式



〔式中、 $X'$  および  $Z'$  はそれぞれ独立にNまたはCHを〔この場合において  $X'$  および  $Z'$  のうち少なくとも1つはCHを示す。〕、 $G^4$ 、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩であり、更にその中の好適な例をあげると、式



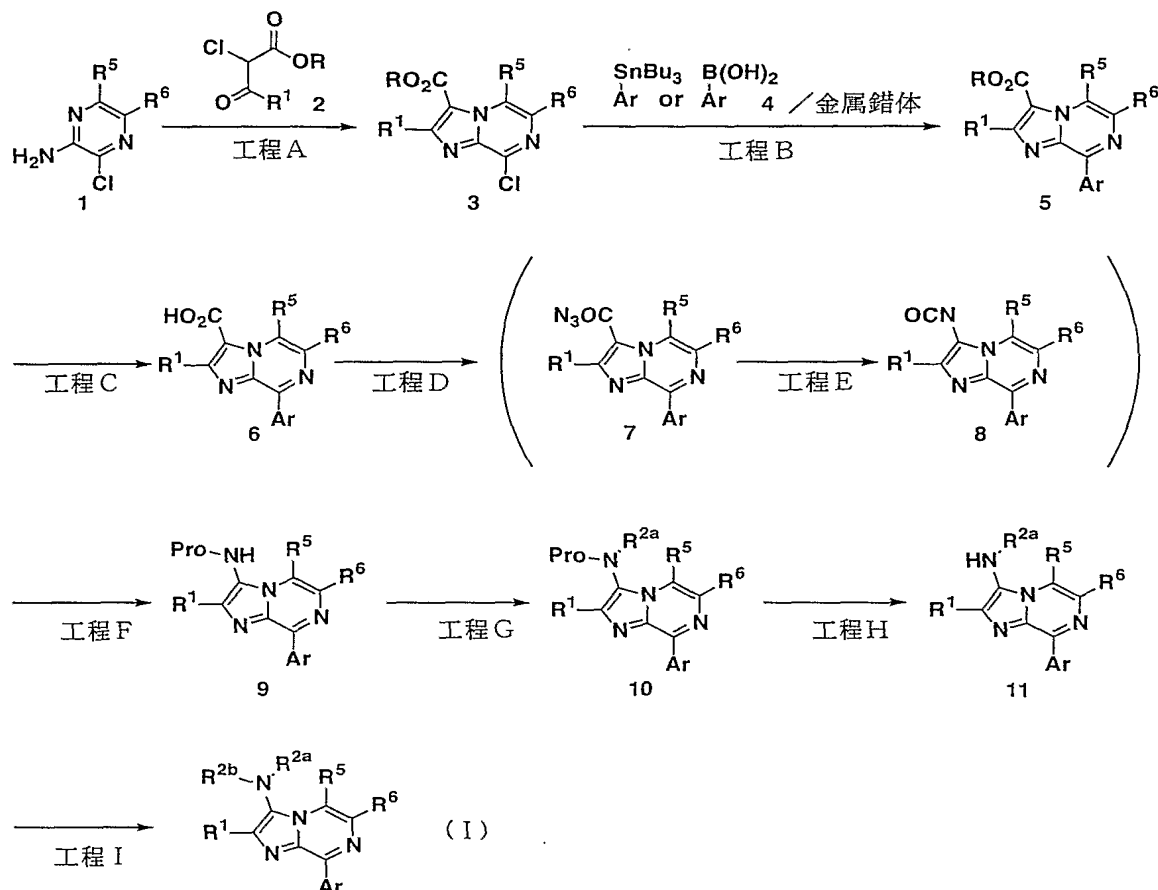
〔式中、 $Z''$  はNまたはCHを、M環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、 $G^4$ 、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。〕で表わされる化合物（以下、「化合物（III）」と称することがある。）またはその塩であり、最も好適なのは、化合物（III）において、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ がそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基で、更にそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよく、且つ、M環が更にハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる1乃至3個の基で置換されていてもよいベンゼン環である場合である。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アル

カリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等である。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造スキームにおいて、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、X、Y、Zそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^5$ および $R^6$ は $R^4$ と同意義を示し、且つ、互いに独立に定義され、Rは炭化水素基を、 $R'$  および $R''$  はそれぞれ独立にアルキル、アルケニルまたはアルケニルを、 $R^s$ は $C_{1-6}$ アルキル基等を、 $R^e$ および $R^h$ は炭化水素基を、Arはアリールまたはヘテロアリール基を、Tはハロゲン原子（特に好適なのは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子）を、 $T'$  はハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）を、 $T^s$ はハロゲン原子等を、Proで表される記号は保護基を、Levで表される記号はハロゲン原子または脱離基（例えばトリフルオロメタンスルホニル基等）を示す。また、以下に記載する「室温」とは、0乃至40℃付近をいう。

## 製造方法 1



**工程 A:** アミノピラジン誘導体 (1) と  $\alpha$ -クロロ- $\beta$ -ケトエステル誘導体 (2) を、溶媒中または無溶媒で 0 乃至 200℃ で反応させて、イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン誘導体 (3) を得ることができる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等で、これらを単独又は混合して用いることができる。

**工程 B:** イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-カルボン酸エステル誘導体 (3) を溶媒中もしくは無溶媒で、塩基存在下または非存在下、アリール-錫化合物又はアリール-ホウ酸化合物等のアリール-金属化合物 (式中の 4) とパラジウムやニッケル金属錯体を用い、0 乃至 250℃ で反応させることにより 8 位に

アリール基が置換したイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-カルボン酸エステル誘導体 (5) を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、アニソール、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、*N*-メチル-2-ピリドン、水等があげられる。また、用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウム、トリエチルアミン等があげられる。用いられるパラジウムやニッケル金属錯体としては、例えば  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$  等があげられる。

工程C：イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-カルボン酸エステル誘導体 (5) を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下にて 0 乃至 200℃ で加水分解させることによって、イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-カルボン酸誘導体 (6) を得ることができる。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、メタノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水等で、これらは単独で又は混合溶媒として用いることができる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム *t*-ブトキシドなどがあげられる。

工程D, E, F：イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-カルボン酸誘導体 (6) を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、ジフェニルフォスフォリルアジド (DPPA) などのアジド化剤と -70 乃至 250℃ で反応させ、酸アジド誘導体 (7) とし、この酸アジド誘導体を 0 乃至 250℃ の温度に加熱す

ることによりCurtius転移反応等の転移反応を起こし、系内でイソシアネート(8)を発生させ、*tert*-ブタノール等と反応させることによって、*tert*-ブトキシカルボニル(Boc)等のカルバメイト基などで保護された3-アミノイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン誘導体(9)を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、*t*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等で、これらは単独で又は混合溶媒として用いることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジンなどがあげられる。

一方、酸アジド誘導体(7)は、イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸誘導体(6)を酸クロライドや混合酸無水物に誘導し、当該(6)をアジド化剤(例えばアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等)を用いてアジド化することからも製造できる。

その他、別法として、3-アミノイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン誘導体(9)はHofmann転位反応、Schmidt転位反応から製造することもできる。

工程G：3-アミノイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン誘導体(9)を、ジエチルケトンなどのカルボニル誘導体又はプロピオンアルデヒドなどのアルデヒド誘導体と、還元剤存在下にて-10乃至150℃で反応させることによりイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン誘導体(10)を得ることができる。本工程は、酸存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒、且つ、無機塩存在下または非存在下にて行くと良好な結果が得られる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、水等があげられ、これらは単独もしくは混合溶媒として用いることができる。また、用いる

酸は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸、硫酸等があげられる。また、用いる無機塩は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等があげられる。また、用いられる還元剤として、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウムなどがあげられる。

また、別法として、イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (10) は、3-アミノイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (9) を溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下にて、ハライドなどの脱離基を含むアルキル化剤（アルキルハライド等）、酸クロライドや酸無水物などのアシル化剤又はトシル酸クロライド等のスルホン酸クロライド等と -70 乃至 200℃ で反応させることにより得ることもできる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキサイド等があげられる。また、用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等があげられる。

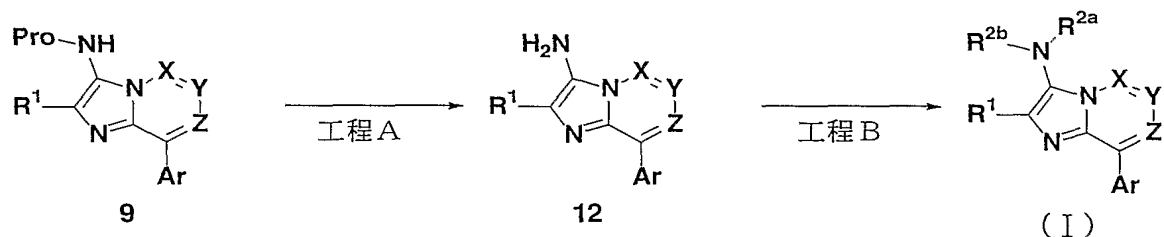
工程H：イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (10) を、脱保護試薬存在下または非存在下にて、溶媒中または無溶媒で -70 乃至 200℃ で反応させ、*tert*-ブトキシカルボニル基 (Boc) 等の保護基を脱保護することにより、イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (11) を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられる。用いられる脱保護試薬としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオ



ロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム（I I I）、トリメチルシリルトリフレート等があげられる。なお、B o c 以外の保護基（例えばF m o c，T r o c 等）を用いる場合には、該保護基に適した脱保護試薬及び反応を用いれば十分である。

工程 I：前記工程 G と同様にして、本発明にかかるイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体（I）を製造できる。

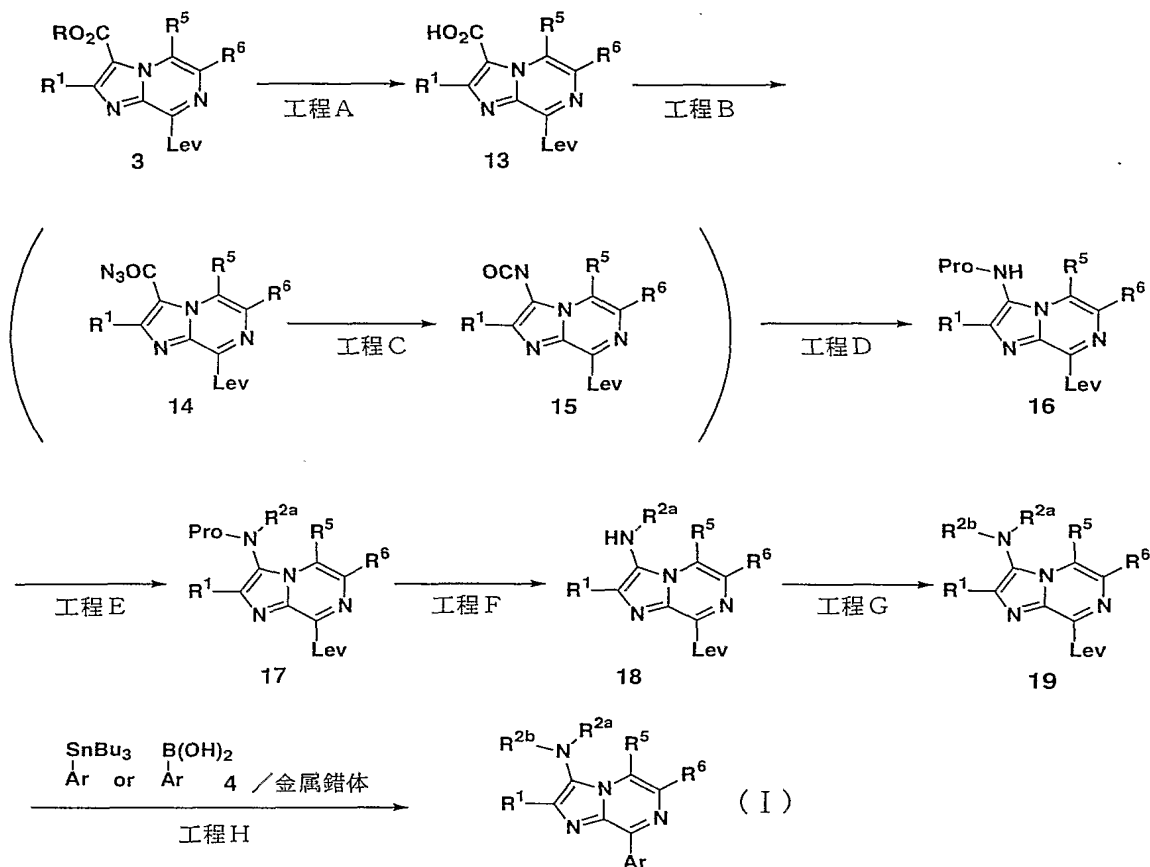
### 製造方法 2



工程 A：保護されたアミノ基を 3 位に有し、且つ、イミダゾール環が縮環した二環性の含窒素ヘテロ環誘導体 (9) を、製造方法 1 の工程 H と同様の反応に付することにより、脱保護された誘導体 (12) を得ることが出来る。

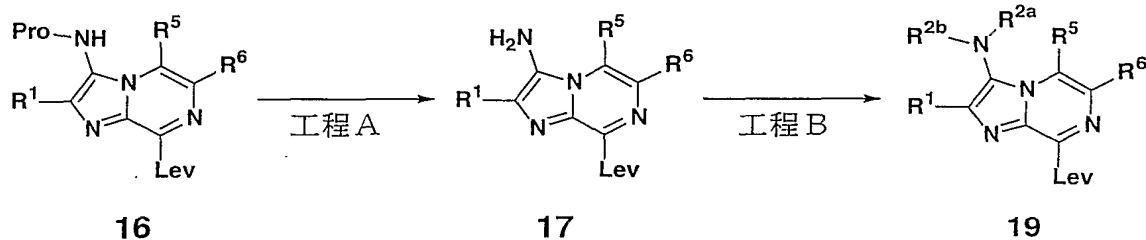
工程 B：アミン誘導体 (12) を、製造方法 1 の工程 G と同様の反応に付して置換基を導入することにより、本発明にかかる化合物である、イミダゾール環が縮環した二環性の含窒素ヘテロ環誘導体（I）を製造できる。

## 製造方法 3



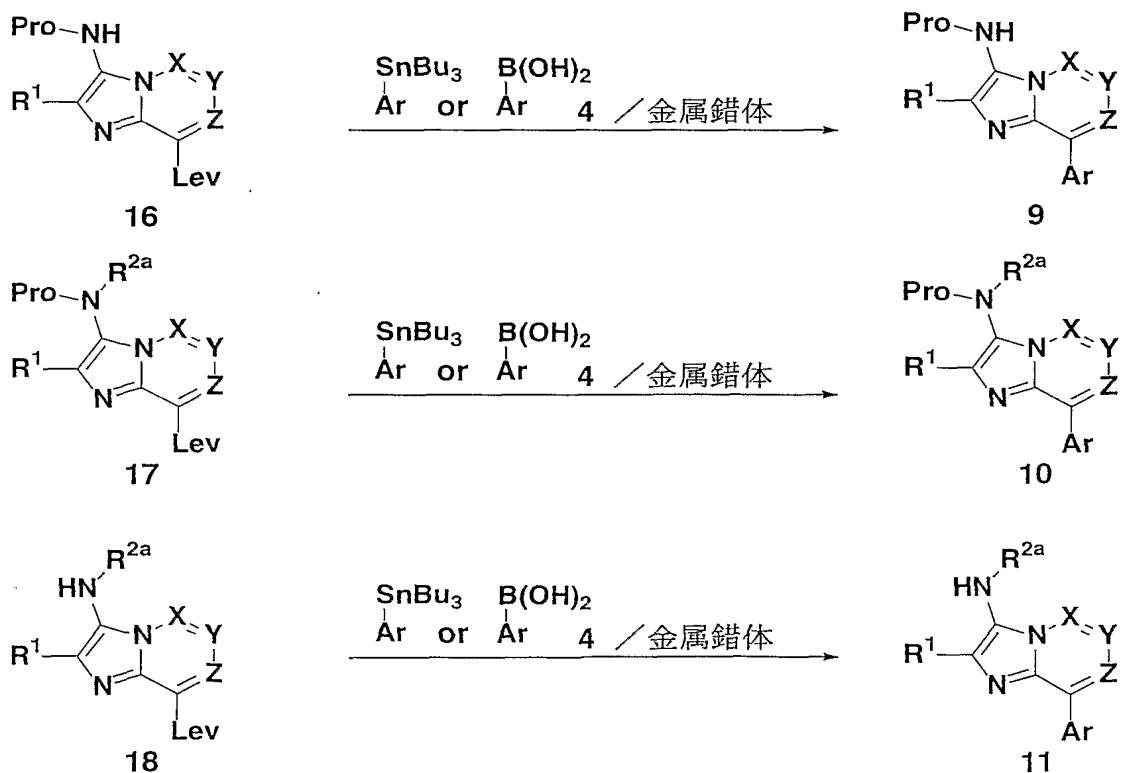
本製造法では、まず、化合物 (3) を製造方法 1 の工程 C と同様の反応に付すことにより、化合物 (13) を製造することが出来る (工程 A)。化合物 (16) は、工程 A で得た化合物 (13) を製造方法 1 の工程 D, E, F と同様の転位反応に付すことにより、製造することが出来る (工程 B, C および D)。化合物 (17) は、化合物 (16) を製造方法 1 の工程 G と同様の反応に付すことにより製造することができる (工程 E)。化合物 (18) は、化合物 (17) を製造方法 1 の工程 H と同様の反応に付することにより製造することができる (工程 F)。化合物 (19) は、化合物 (18) を製造方法 1 の工程 I と同様の反応に付すことにより製造することができる (工程 G)。最後に、化合物 (19) を、製造方法 1 の工程 B と同様の反応に付すことにより、本発明にかかる化合物 (I) を製造することができる (工程 H)。

## 製造方法 4



式中のLevは、前記定義と同意義を示す。本製造法では、まず、化合物(16)を、製造方法1の工程Hと同様の脱保護反応に付すことにより、化合物(17)を製造することができる(工程A)。最後に、化合物(17)を製造方法1の工程Iと同様の置換基導入反応に付すことにより、本発明にかかる化合物(I)を製造することができる。

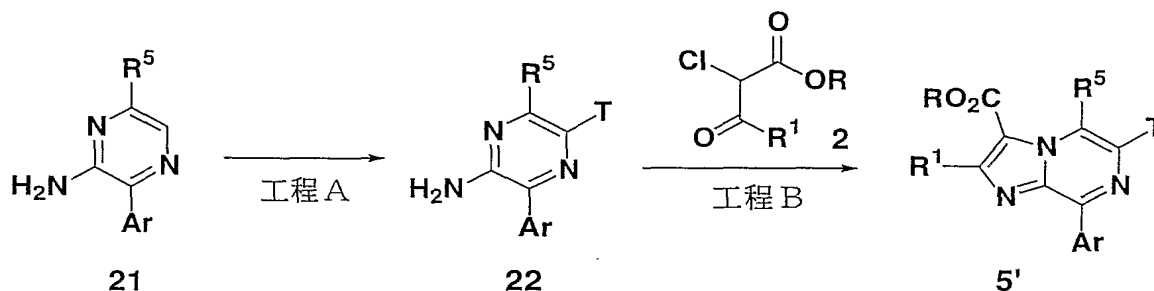
## 製造方法 5



式中のLevは、前記定義と同意義を示す。本製造法では、化合物(16)、(17)

または(18)を、製造方法1の工程Bと同様のカップリング反応に付すことにより、それぞれの出発原料に対応して、8位にアリール基を導入した誘導体(9)、(10)または(11))を製造することが出来る。

#### 製造方法6

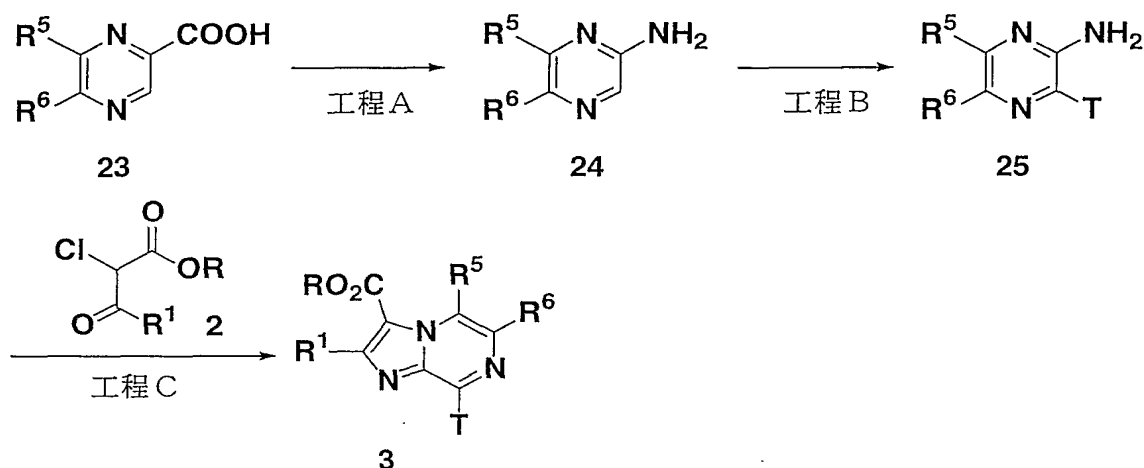


工程A：式中の2-アミノピラジン誘導体(21)とハロゲン化剤（例えば*N*-クロロこはく酸イミド等）を、溶媒中または無溶媒で0乃至200℃の間で反応させることにより、ハロゲン化された2-アミノピラジン誘導体(22)を得ることが出来る。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等で、これらの溶媒は単独でも混合しても用いることができる。前記ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、*N*-ブromoこはく酸イミド、*N*-クロロこはく酸イミド、*N*-ヨードこはく酸イミド等を用いることが出来る。但し、ハロゲン化の条件によっては、R<sup>4</sup>が結合する炭素原子がハロゲン化されることがある。

工程B：2-アミノピラジン誘導体(22)とα-クロロ-β-ケトエステル誘導体(2)を、製造方法1の工程Aと同様の反応に付すことにより、イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン誘導体(5')を得ることができる。

本製造法6における誘導体(5')を、製造方法1において誘導体(5)を用いた反応と同様の反応に付すことによって、本発明にかかる化合物(I)を製造することが出来る。

## 製造方法 7



工程 A：ピラジン-2-カルボン酸誘導体 (23) を製造方法 1 の工程 D, E および F で示した Curtius 転移反応等の転移反応に付することにより、2-アミノピラジン酸誘導体 (24) を製造することができる。

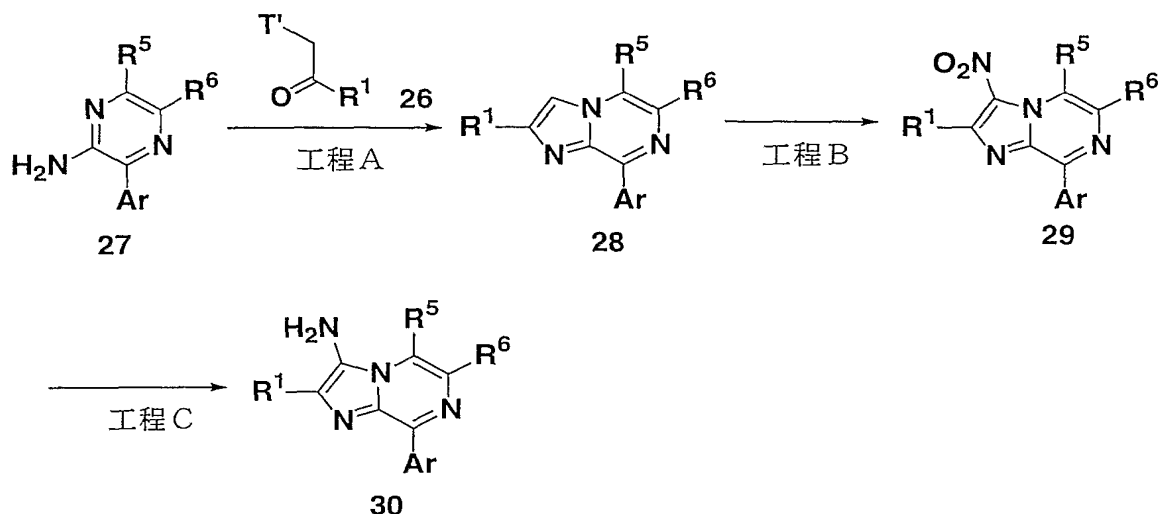
工程 B：2-アミノピラジン誘導体 (24) とハロゲン化剤を溶媒中または無溶媒にて  $-70$  乃至  $200^\circ\text{C}$  の間で反応させることにより、ハロゲン化された 2-アミノピラジン誘導体 (25) を得ることが出来る。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、ピリジン、ピリミジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等で、これらの溶媒は単独でも混合しても用いることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 $N$ -ブromoこはく酸イミド、 $N$ -クロロこはく酸イミド、 $N$ -ヨードこはく酸イミド等を用いることが出来る。

工程 C：アミノピラジン誘導体 (25) と  $\alpha$ -クロロ- $\beta$ -ケトエステル誘導体 (2) を製造方法 1 の工程 A と同様の反応に付することにより、イミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン誘導体 (3) を製造することができる。

本製造法 7 における誘導体 (3) を、前記製造法 1 において誘導体 (3) を用いた

反応と同様の反応に付することによって、本発明にかかる化合物（I）を製造することが出来る。

### 製造方法 8



工程A：アミノピラジン誘導体 (27) と  $\alpha$ -ハロゲンケトン誘導体 (26) を、溶媒中または無溶媒にて 0℃ から 200℃ の間で反応させることにより、イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン誘導体 (28) を製造することができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等で、これらの溶媒を単独でも混合しても用いることができる。

工程B：ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリミジン誘導体 (28) とニトロ化剤を、溶媒中または無溶媒にて -20℃ から 200℃ の間で反応させることにより、3-ニトロイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン誘導体 (29) を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には無水酢酸、酢酸、硫酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アセトニトリル等である。ニトロ化剤としては硝酸銅三水和物、硝酸、発煙硝酸、 $\text{NaNO}_3$ 、 $\text{NH}_4^+\text{NO}_3$

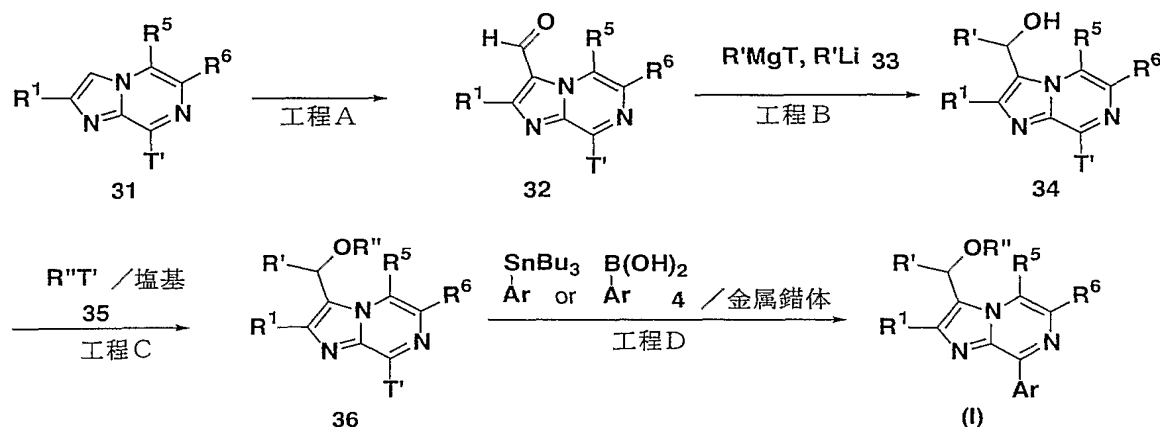
$3^-$ 、 $\text{NO}_2\text{BF}_4$ 等があげられる。

工程C：3-ニトロイミダゾ〔1，2-a〕ピラジン誘導体(29)を、酸存在下または非存在下、そして、溶媒中または無溶媒にて、金属（粉末）と反応させることにより、3-アミノイミダゾ〔1，2-a〕ピラジン誘導体(30)を得ることができる。本工程の反応温度は、通常、 $-10^\circ\text{C}$ から $150^\circ\text{C}$ の間である。用いる酸としては、例えば酢酸、塩酸、硫酸等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、*n*-ブタノール、水等があげられ、これらは単独でも混合溶媒としても用いることができる。また、用いられる金属（粉末）としては、 $\text{Zn}$ 、 $\text{Fe}$ 、 $\text{SnCl}_2$ 、 $\text{NiCl}_2$ 等があげられる。

その他、別法として、3-ニトロイミダゾ〔1，2-a〕ピラジン誘導体(4)を、溶媒中または無溶媒で、酸の存在下または非存在下で、水素雰囲気下で、1乃至100気圧の水素の圧力で、 $0^\circ\text{C}$ から $200^\circ\text{C}$ の間で、金属触媒を用いる水素添加反応に付すことによっても、同様に3-アミノイミダゾ〔1，2-a〕ピラジン誘導体(30)を製造することができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド等である。用いる酸としては、酢酸、塩酸等があげられる。用いる金属触媒としては、 $\text{Pd-C}$ 、 $\text{PtO}_2$ 、 $\text{Pt-C}$ 、 $\text{Raney-Ni}$ 等があげられる。また、本別法における水素添加反応は、蟻酸アンモニウムなどを溶媒中で加熱して系内で水素を発生させることによっても行うことができる。

本製造法8における誘導体(30)を、前記製造法2において誘導体(12)を用いた反応と同様の反応に付すことによっても、本発明にかかる化合物(I)を製造することが出来る。

## 製造方法 9



**工程 A:** イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (31) を V i l s m e i e r 反応の条件にてオキシ塩化リンとの反応に付すことにより、3-ホルミル体 (32) を製造することが出来る。本反応は、通常、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、0℃から200℃の温度で行われる。また、3-ホルミル誘導体 (32) は、イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (31) を溶媒中または無溶媒でルイス酸存在下にてジクロロメチルメチルエーテルと反応させることによって製造することが出来る。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等で、これらは単独でも混合しても用いることが出来る。用いるルイス酸としては、四塩化チタン、塩化アルミニウム、塩化錫等があげられる。

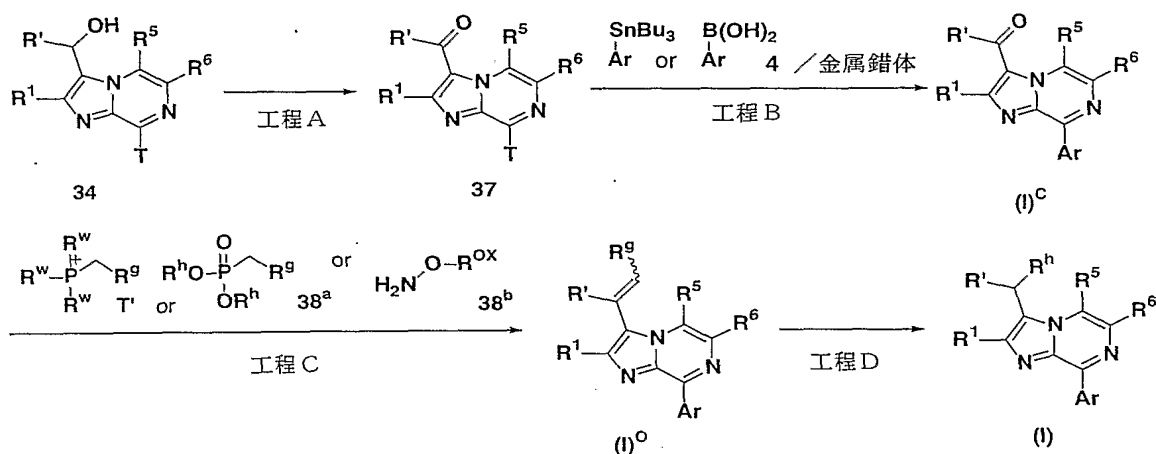
**工程 B:** 3-ホルミル-イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン誘導体 (32) と G r i g n a r d 試薬またはアルキルリチウム試薬等の有機金属試薬 (33) を反応させることにより、2級アルコール誘導体 (34) を製造することが出来る。本反応は、通常、-100℃から100℃の間で、溶媒中または無溶媒で行われる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*n*-ヘキサン、トルエン等で、これらは単独でも混合しても用いることが出来る。



工程C：2級アルコール誘導体 (34) とアルキルハライド誘導体 (35) を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下で、0乃至200℃の間で反応させることにより、エーテル誘導体 (36) を製造することが出来る。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*n*-ヘキサン、トルエン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトン等で、これらは単独でも混合しても用いることが出来る。用いる塩基は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で、これらは単独でも混合しても用いることが出来る。

工程D：化合物 (36) を前記製造法 1 における工程 B と同様の反応に付することにより、本発明にかかる化合物 (I) を製造することが出来る。

#### 製造方法 10



工程A：二級アルコール誘導体 (34) を溶媒中または無溶媒で、二酸化マンガンの酸化剤と反応させることにより、カルボニル誘導体 (37) を製造することが出来る。本反応は、通常、-100℃から150℃の間で行われる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、アセトン、ジクロロメタン、*n*-ヘキサン、トルエン等で、これらは単独でも混合しても用い

ることが出来る。、用いる酸化剤は、出発原料、試薬等により異なり、特に限定されないが、好適には、二酸化マンガン、J o n e s 酸化試薬、K i l l i a n i 試薬、二クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウム、重クロム酸カリウム等で、これらは単独でも混合してもよい。なお、本工程における酸化反応は、金属酸化剤に限らず、S w e r n 酸化等の酸化反応条件によっても行うことができる。

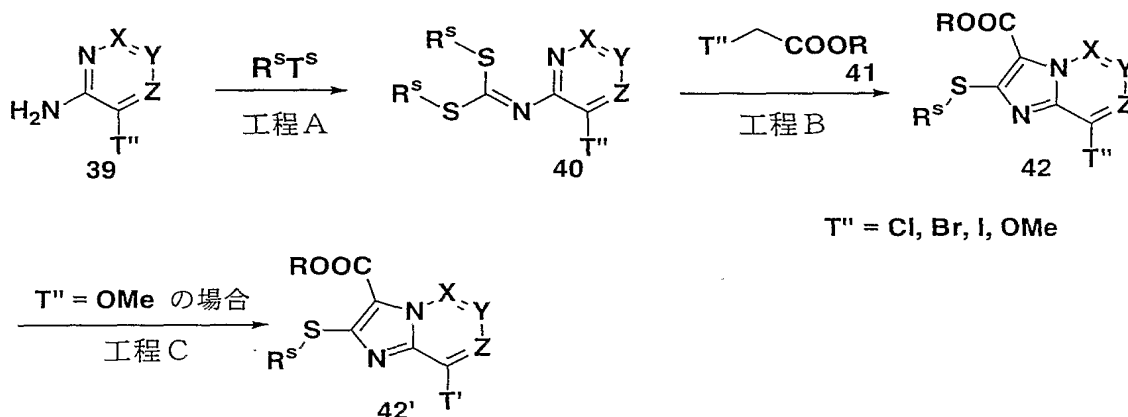
工程B：化合物(37)を、製造法1における工程Bと同様の反応に付して、誘導体(I)<sup>c</sup>を製造することが出来る。

工程C：カルボニル誘導体式(I)<sup>c</sup>をW i t t i g 試薬またはH o r n e r - E m m o n s 試薬(38<sup>a</sup>)と処理することによって(W i t t i g 反応またはH o r n e r - E m m o n s 反応)、オレフィン誘導体(I)<sup>o</sup>を製造することが出来る。本反応は、通常、溶媒中または無溶媒で行う。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、*n*-ヘキサン、トルエン等で、これらは単独でも混合してもよい。別法として、オレフィン誘導体(I)<sup>o</sup>は、R e f o r m a t s k y 反応等によっても製造することが出来る。その他、本工程において、カルボニル誘導体(I)<sup>c</sup>をヒドロキシアミン誘導体またはその塩酸塩等の塩誘導体(38<sup>b</sup>)と反応させると、オキシム誘導体を製造することができる。反応は、通常、溶媒中または無溶媒で、0℃から150℃の間の温度で行われる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノール、メタノール、*n*-プロパノール、水等で、これらは単独でも混合してもよい。

工程D：オレフィン誘導体(I)<sup>o</sup>を溶媒中または無溶媒で、酸の存在下または非存在下で、P d - C 等の金属触媒存在下で、水素添加反応に付すことにより、本発明にかかるアルキル誘導体(I)を製造することが出来る。本反応は、通常、水素雰囲気下、1気圧から100気圧の水素圧力で、且つ、0℃から20

0℃の温度で行う。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*n*-ヘキサン、トルエン等で、これらは単独でも混合してもよい。用いる酸としては、酢酸、塩酸等があげられる。用いる金属触媒としては、Pd-C、PtO<sub>2</sub>、Pt-C、Raney-Ni等があげられる。また、蟻酸アンモニウム等をメタノールなどの溶媒中で加熱することにより、系内で水素を発生させることによっても目的物を得ることが出来る。

#### 製造方法11



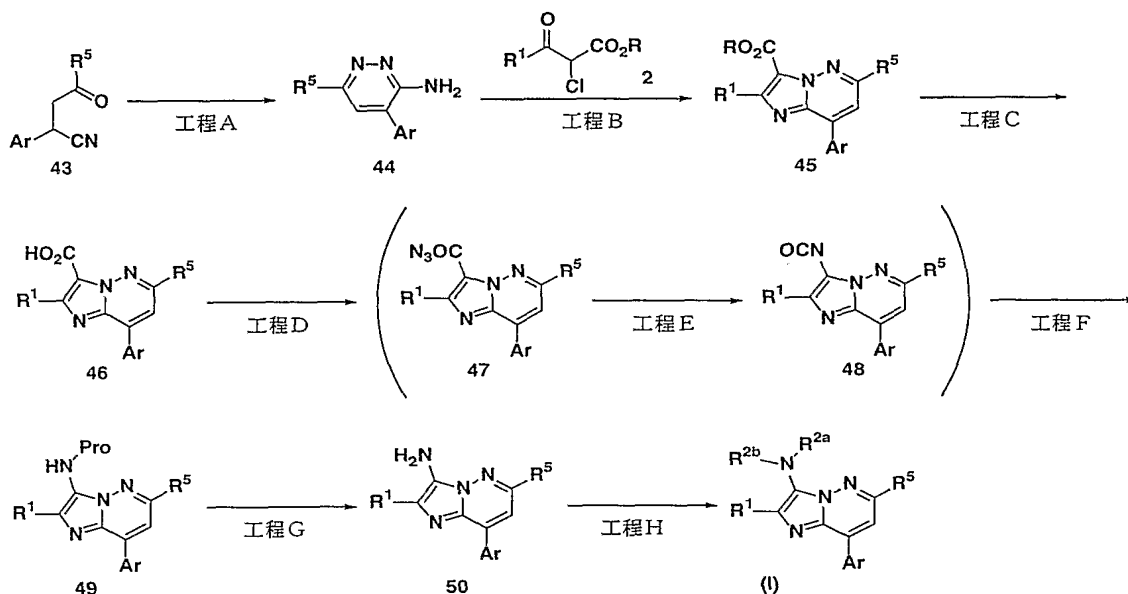
工程A：最初に、アミノ基を有する6員環含窒素ヘテロ環(39)を溶媒中または無溶媒にて0℃から100℃の温度で塩基と反応させ、しばらく放置した後、0℃から100℃の温度で二硫化炭素と反応させ、更に、塩基を0℃から100℃の温度で加えてから、0℃から100℃の温度にてアルキルハライド等(式中のR<sup>S</sup>T<sup>S</sup>で表される化合物)との反応に付し、アルキル(アルキルスルファニル)メタンイミドチオエート(40)を製造することが出来る。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、トルエン、水等であり、これらを単独または混合して使用することができる。用い

る塩基は、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等である。

工程B：アルキル(アルキルスルファニル)メタンイミドチオエート(40)とハロゲノ酢酸エステル(41)を、溶媒中または無溶媒で、且つ、0℃から200℃の温度で反応させ、次いで、該反応混合物を室温まで冷却した後に、トリエチルアミン等の塩基で処理することにより、3位にエステル基を有しイミダゾール環を縮環した二環性の含窒素ヘテロ環(42)を製造することが出来る。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、トルエン等であり、これらを単独または混合して使用することができる。用いる塩基は、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等である。

本製造法11の化合物39または42において、式中のT”がハロゲン原子である場合には、前記製造法1の工程Bと同様のカップリング反応を行うことにより、アリール基等を導入した誘導体に導くことが出来る。尚、誘導体(42)は前記製造法1において誘導体(5)を処理した反応と同様の反応に付すことによって製造することが出来る。

## 製造方法 1.2



**工程A：**3-オキソアルキルシアナイド誘導体(43)とヒドラジンを溶媒中または無溶媒、0℃から200℃の温度で反応させることにより、3-アミノピリダジン誘導体(44)を製造することが出来る。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、水等で、これらを単独又は混合して用いることができる。ヒドラジンは、ヒドラジン塩酸塩等、対応する塩として反応に用いることもできる。

**工程B：**3-アミノピリダジン誘導体(44)と $\alpha$ -クロロ- $\beta$ -ケトエステル誘導体(2)を溶媒中または無溶媒で0℃から200℃の温度で反応させることにより、イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン誘導体(45)を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等で、これらを単独又は混合して用いることができる。

**工程C：**イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン3-カルボン酸エステル誘導体(45)

等を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下0℃から200℃の温度で加水分解反応に付すことにより、イミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン3-カルボン酸誘導体(46)を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、エタノール、メタノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水等で、これらは単独で又は混合溶媒として用いることができる。用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム*t*-ブトキシドなどがあげられる。

工程D, E, F: イミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン3-カルボン酸誘導体(46)とアジド化剤(例えばジフェニルフォスフォルルアジド等)を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、-70℃から250℃の温度で反応させて酸アジド誘導体(47)を製造し、次いで、該酸アジド誘導体を0乃至250℃に加熱してCurtius転位反応等の転位反応に付すことにより、系内でイソシアネート(48)を発生させ、更に、*tert*-ブタノール等と反応させることによって、カルバメイト基(例えば*tert*-ブトキシカルボニル(Boc)等)等で保護された3-アミノイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体(49)を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、*tert*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、*N, N*-ジメチルホルムアミド等で、これらは単独で又は混合溶媒として用いることができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジンなどがあげられる。

その他、酸アジド誘導体(47)の製造法の別法として、イミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン3-カルボン酸誘導体(46)を酸クロライドまたは混合酸無水物に誘導し、次いで、該誘導体をアジド化剤(例えばアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等)との反応に付すことによって製造する方法も可能である。また、

3-アミノイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体 (49) を製造する別法として、H o f m a n n 転位反応、S c h m i d t 転位反応を用いる製造法もある。

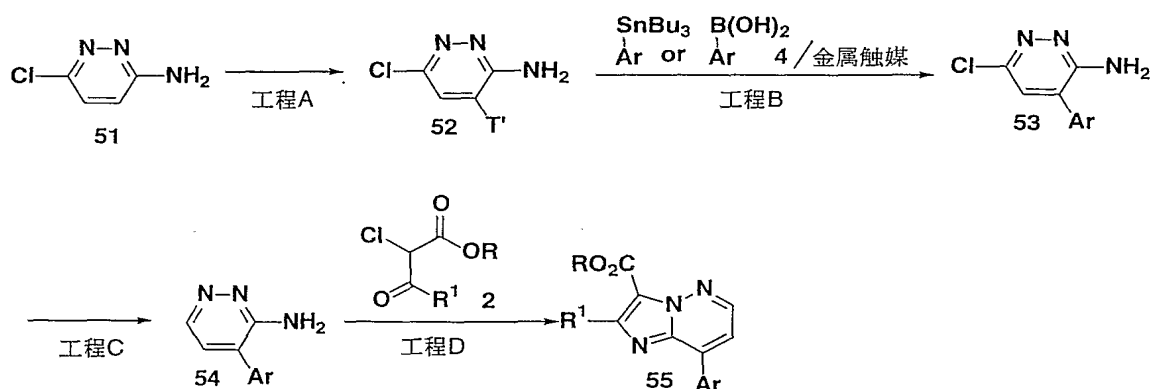
工程G：保護されたイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体 (49) を、溶媒中または無溶媒で、脱保護試薬存在下または非存在下-70乃至200℃の温度で脱保護反応に付し、3-アミノイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体 (50) を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられる。また、用いられる脱保護試薬としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム (I I I)、トリメチルシリルトリフレート等があげられる。なお、化合物 (49) の保護基としてB o c以外の保護基 (例えばF m o c, T r o c等) を用いた場合には、それぞれの保護基に適した脱保護試薬及び反応によって脱保護される。

工程H：3-アミノイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体 (50) とカルボニル誘導体 (例えばジエチルケトンなど) またはアルデヒド誘導体 (例えばプロピオンアルデヒドなど) を、酸存在下または非存在下、無機塩存在下または非存在下で、更に、溶媒中または無溶媒で反応させ、該反応系内でイミン誘導体を形成させ、次いで還元剤を-10乃至150℃の温度で添加し反応させることにより、本発明にかかるイミダゾ〔1, 2-*b*〕ピリダジン誘導体 (I) を得ることができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、水等があげられ、これらは単独もしくは混合溶媒として用いることができる。用いる酸としては、例えば酢酸、硫酸等があげられる。用いる無機塩としては、例えば硫酸ナトリウム、

硫酸マグネシウム等があげられる。用いる還元剤として、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等があげられる。

本工程に関する別法として、3-アミノ-イミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン誘導体 (50) と、ハライドなどの脱離基を含むアルキル化剤（例えばアルキルハライド等）、アシル化剤（例えば酸クロライド、酸無水物等）またはスルホン酸クロライド（例えばトシル酸クロライド等）とを、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、 $-70^{\circ}\text{C}$  から  $200^{\circ}\text{C}$  の温度にて反応させることにより、イミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン誘導体 (I) を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられる。用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等があげられる。

### 製造方法 1.3



工程A：3-アミノ-6-クロロピリダジン (51) をハロゲン化剤と処理し、ハロゲン化反応に付すことにより、アミノピリダジン誘導体 (52) を製造することができる。本反応は、通常、溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下で行い、反応温度は通常  $0$  乃至  $200^{\circ}\text{C}$  である。用いるハロゲン化剤



としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には臭素、ヨウ素、*N*-クロロこはく酸イミド、*N*-ブロモこはく酸イミド、*N*-ヨードこはく酸イミド、テトラブチルアンモニウムトリブロマイド等があげられる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、酢酸、四塩化炭素、水等があげられる。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等があげられる。  
工程B：アミノピリダジン誘導体 (52) を前記製造法 1 の工程 B と同様の反応に付し、4 位にアリール基が置換したアミノピリダジン誘導体 (53) を製造することができる。

工程C：3-アミノ-4-アリール-6-クロロピリダジン誘導体 (53) を接触水素添加反応に付すことにより、3-アミノピリダジン誘導体 (54) を製造することが出来る。かかる接触水素添加反応は、通常、溶媒中または無溶媒で、塩基の存在下または非存在下で、且つ、Pd-C等の金属試薬存在下で行われ、水素圧力は通常 1 乃至 100 気圧で、反応温度は通常 0 乃至 200℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*n*-ヘキサン、トルエン、酢酸等で、これらを単独又は混合して用いることが出来る。用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等があげられる。用いる金属試薬としては、Pd-C、PtO<sub>2</sub>、Pt-C、Raney-Ni等があげられる。

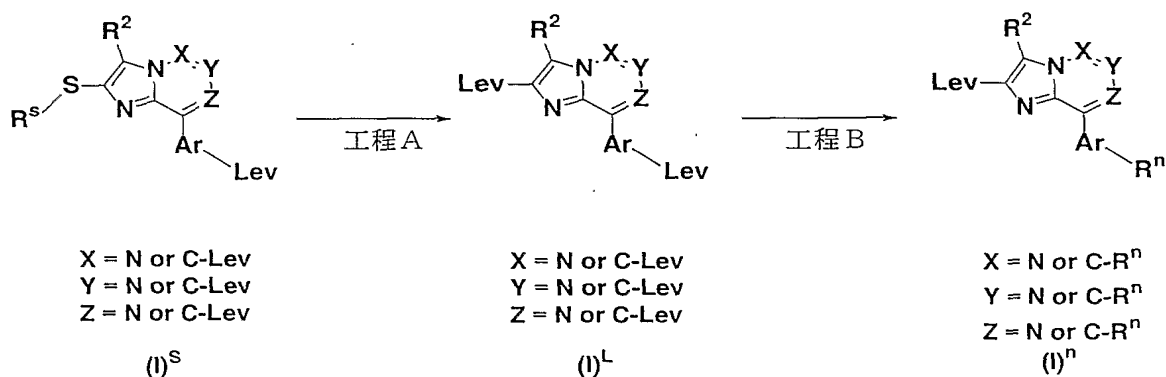
本工程に関する別法として、蟻酸アンモニウム等の水素源を溶媒中で加熱して系内で水素を発生させることにより 3-アミノピリダジン誘導体 (54) を製造することも出来る。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応

を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、酢酸、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール等があげられる。用いる水素源としては、 $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ 、 $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ 、 $\text{HCO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ 等があげられる。

工程D：アミノピリダジン誘導体 (54) と  $\alpha$ -クロロ- $\beta$ -ケトエステル誘導体 (2) を、溶媒中または無溶媒の系にて、0乃至200℃の温度で反応させることにより、イミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン誘導体 (55) を製造することができる。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等、これらを単独または混合して用いることができる。

最後に、本製造法にて製造できたイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン誘導体 (55) を前記製造法 1 2 においてイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン誘導体 (45) を処理したのと同様の反応に付すことにより、本発明にかかる化合物を製造することが出来る。

#### 製造方法 1 4

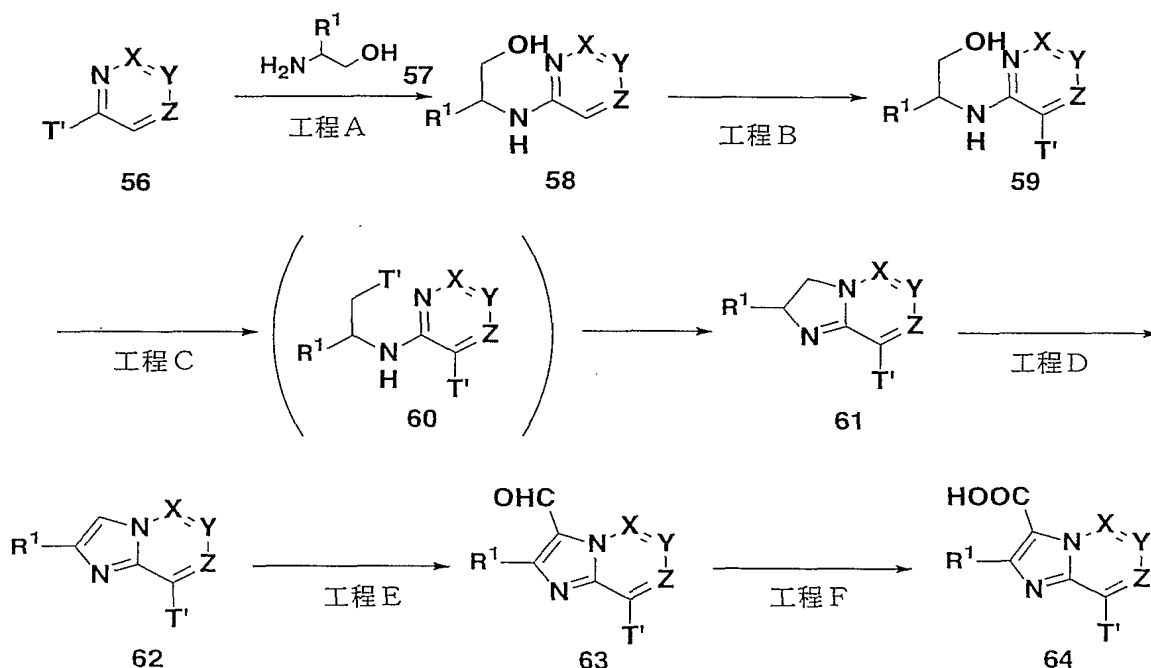


工程A：2環性の含窒素ヘテロ環誘導体  $(I)^S$  を酸化反応に付し、 $(I)^S$  の2位に結合する置換されたスルフィド基を脱離基（例えば置換されたスルフォニル基等）に変換し、含窒素ヘテロ環誘導体  $(I)^L$  を製造することができる。該酸化反応は、通常、溶媒中または無溶媒で行われ、反応温度は-70乃至1

50℃である。使用する溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム等で、これらは単独または混合して用いることができる。用いる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、オキシソ等があげられる。

工程B：本工程は、脱離基（例えばハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニル基等）を有する2環性の含窒素ヘテロ環誘導体（I）<sup>L</sup>を、所望の置換基R<sup>n</sup>が結合する2環性含窒素ヘテロ環誘導体（I）<sup>n</sup>に変換するものである。該反応には、通常、アルコキサイド、金属シアン化合物等を用いる求核反応や、Pd触媒等を用いたカップリング反応等を用いることができる。導入する置換基の数は一個に限られず、容易に二個以上の置換基が導入された誘導体を製造することができる。

#### 製造方法15



工程A：2位がハロゲン原子で置換された単環性含窒素ヘテロ環誘導体(56)とエタノールアミン誘導体(57)を反応させることにより、前記エタノールアミン

誘導体のアミノ基が2位に置換した単環性含窒素ヘテロ環誘導体(58)を製造することができる。該反応は、溶媒中または無溶媒、且つ、塩基存在下または非存在下にて行われ、反応温度は通常0乃至250℃である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン等で、これらを単独又は混合して用いることができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等があげられる。

工程B：2位にアミノ基が置換した単環性の含窒素ヘテロ環誘導体(58)をハロゲン化反応に付し、3位にハロゲンが置換した単環性の含窒素ヘテロ環誘導体(59)を製造することができる。該ハロゲン化反応は、通常、溶媒中または無溶媒で、ハロゲン化剤と処理することにより行われ、反応温度は通常0乃至200℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等で、これらを単独又は混合して用いることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、*N*-ブromoこはく酸イミド、*N*-クロロこはく酸イミド、*N*-ヨードこはく酸イミド等を用いることが出来る。

工程C：単環性の含窒素ヘテロ環誘導体(59)をハロゲン化反応に付し、続く環化反応によってジヒドロイミダゾール環を形成した誘導体(61)を製造することができる。該反応は、通常、溶媒中または無溶媒で行われ、反応温度は通常0乃至200℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、ク

ロホルム、四塩化炭素等で、これらを単独又は混合して用いることができる。用いるハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、チオニルクロライド、チオニルブロマイド等を用いることが出来る。

工程D：ジヒドロイミダゾール環を有する二環性の含窒素ヘテロ環誘導体 (61) を酸化剤または芳香化剤と反応させることにより、イミダゾール環を有する含窒素ヘテロ環誘導体 (62) を製造することができる。該反応は、通常、溶媒中で行われ、反応温度は通常 0 乃至 250℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、アセトン、ジクロロメタン、*n*-ヘキサン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリジノン等で、これらを単独又は混合して用いることが出来る。用いる酸化剤は、出発原料、試薬等により異なり、特に限定されないが、好適には、二酸化マンガン、ニクロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウム、重クロム酸カリウム等で、これらを単独又は混合して用いることが出来る。芳香化剤としては、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノー-1, 4-ベンゾキノン、空気酸化等があげられる。

工程E：イミダゾール環を有する含窒素ヘテロ環誘導体 (62) を前記製造法 9 の工程 A と同様の反応に付することにより、アルデヒド体 (63) を製造することができる。

工程F：アルデヒド体 (63) と酸化剤を反応させることにより、カルボン酸体 (64) を製造することができる。該反応は、通常、溶媒中または無溶媒で行われ、反応温度は通常 -10 乃至 200℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定されないが、好適には、アセトン、ジクロロメタン、*n*-ヘキサン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、水等で、これらを単独又は混合して用いることが出来る。用いる酸化剤は、出発原料、試薬等により異なり、特に限定されないが、好適には、過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、ニクロム酸ピリジニウム、亜塩素酸ナトリウム等で、これらを単独又は混合して用いることが出来る。前記誘導体 (64) を前記製造法 2 において誘導体

(13) を処理したのと同様の反応に付して、本発明にかかる化合物 (I) を製造することが出来る。

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、そのまま用いるか、または自体公知の薬学的に許容できる担体等と混合し、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリル

アルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法によ

り散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。

外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる化合物（I）、その塩またはそれらの水和物を有効成分として含んでなる医薬製剤は、哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、等）における治療・予防、特に、ヒトにおける治



療・予防に有用である。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、ヒトにおける場合、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約 $30\mu\text{g}$ ないし $10\text{g}$ 、好ましくは $100\mu\text{g}$ ないし $500\text{mg}$ 、さらに好ましくは $100\mu\text{g}$ ないし $100\text{mg}$ を、注射投与で約1ないし $3000\mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは3ないし $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ を、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、CRF受容体拮抗作用を有する新規な化合物、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を提供することができた。本発明にかかる化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物は、CRF受容体に対し優れた拮抗作用を有し、低毒性で、且つ安全性が高く、医薬としての有用性も高い。本発明にかかる化合物等は、CRFおよび/またはその受容体が関与する疾患の治療・予防に有用であり、特に、うつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐等の治療・予防剤として有用である。

## 実施例

以下に示す参考例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

### 参考例1

8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-カルボン酸メ

## チルエステル

3-クロロ-2-アミノピラジン (2.1 g, 16.2 mmol) とメチル 2-クロロ-3-オキソペンタノエート (6.7 mL, 48.6 mmol) を混合させ、170℃で2時間加熱撹拌した。放冷後不要物を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を合わせて減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、標記化合物 (0.99 g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.18 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 参考例2

## 5-クロロ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ピラジンアミン

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ピラジンアミン (1.43 g, 6.0 mmol) をクロロホルム (9 mL) に溶解し、*N*-クロロコハク酸イミド (0.96 g, 7.2 mmol) を加え加熱環流下4時間撹拌した。放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1：2) にて精製し、標記化合物 (1.54 g) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (br s, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

## 参考例3

8-ブロモ-2-エチル-6-メチルイミダゾ [1,2-*a*] ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル

3-ブロモ-5-メチル-2-ピラジンアミン (3.5 g, 18.6 mmol) とメチル 2-クロロ-3-オキソペンタノエート (6.7 mL, 48.6 mmol) を混合させ、130℃で1時間加熱撹拌した。放冷後不要物を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を合わせて減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精

製し、標記化合物 (0.32 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.15 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 8.98 (s, 1H).

#### 参考例 4

8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-カルバアルデヒド

8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン (600 mg, 3.3 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (3.3 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (1.2 mL, 13.2 mmol) を室温で滴下し、90℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮し、標記化合物 (472 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 3.18 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 9.31 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 10.18 (s, 1H).

#### 参考例 5

1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル) ブチル エチル エーテル

8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-カルバアルデヒド (146 mg, 0.70 mmol) をテトラヒドロフラン (1.4 mL) に溶解し、氷冷下 0.90 M 臭化プロピルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液 (1.6 mL, 1.4 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られたアルコール体は精製することなく次の反応に用いた。

得られた 1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル)-1-ブタノールを *N,N*-ジメチルホルムアミド (2.2 mL) に溶解し、氷冷下ヨードエタン (0.079 mL, 0.99 mmol)、水素化ナトリウム (65% in oil; 49 mg, 1.32 mmol) を加え、

3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：3）にて精製し、標記化合物（55mg）を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-0.96 (m, 3H), 1.12-1.17 (m, 3H), 1.18-1.37 (m, 4H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

#### 参考例6

1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル)-1-ブタノン

8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-カルバルデヒド (328mg, 1.6mmol) をテトラヒドロフラン (3.2mL) に溶解し、氷冷下0.90M臭化プロピルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液 (4.4mL, 4.0mmol) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル)-1-ブタノールは精製することなく次の反応に用いた。

得られた1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル)-1-ブタノールを酢酸エチル (4mL) および塩化メチレン (1mL) に溶解し、活性二酸化マンガン (3g) を加え、60℃で5時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を濾過したのち、酢酸エチルで洗浄し、濾液を合わせて減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：3）にて精製し、標記化合物 (226mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.84 (tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 参考例 7

(*E*)-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ブテン-2-オン

2, 4-ジメチルベンズアルデヒド (15.08 g, 0.112 mol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、1-トリフェニルフォスホラニリデン-2-プロパノン (49.08 g, 0.225 mol) を加え 60℃ で 20 時間加温した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5) で精製し、標記化合物 (18.32 g, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.62 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H).

## 参考例 8

1-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-オキソブチル シアナイド

(*E*)-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ブテン-2-オン (18.32 g, 0.105 mol) の 15% 水と *N,N*-ジメチルホルムアミドの混合溶液 (100 mL) に塩化アンモニウム (6.84 g, 0.126 mol)、シアン化カリウム (13.68 g, 0.210 mol) を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5) で精製し、標記化合物 (10.13 g, 48%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.87 (dd, *J* = 5.2, 18.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 8.9, 18.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 5.2, 8.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H).

## 参考例 9

4-ブロモ-6-クロロ-3-ピリダジナミン

3-アミノ-6-クロロピリダジン (10.0 g, 78 mmol) のメタノ

ール (150 mL) 溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム (13.0 g, 155 mmol)、臭素 (4.0 mL, 78 mmol) を加え、15 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧下溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (8.6 g, 53%) を茶褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.35 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H).

#### 参考例 10

6-クロロ-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリダジナミン

3-アミノ-4-ブロモ-6-クロロピリダジン (822 mg, 3.9 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液にエタノール (8 mL)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4 mL)、2, 4-ジメチルベンゼンホウ酸 (650 mg, 4.3 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (456 mg, 0.39 mmol) を加え、100°C で 2 時間加熱した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 3) で精製し、標記化合物 (759 mg, 82%) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 5.03 (br s, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H).

#### 参考例 11

4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリダジナミン

6-クロロ-4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリダジナミン (759 mg, 3.2 mmol) のメタノール (40 mL) 溶液に 10% Pd-C (759 mg, 50 wt%), 蟻酸アンモニウム (1.23 g, 19 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応溶液をセライトを用いて濾過後、減圧下溶

媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（640 mg, 99%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.89 (br s, 2H), 7.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.63 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 参考例 12

8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル

4-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-ピリダジナミン（640 mg, 3.2 mmol）にメチル 2-クロロ-3-オキソペンタノエート（5 mL）を加え、155℃で30分間加熱した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を5 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:3）で精製し、標記化合物（373 mg, 37%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.11 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 参考例 13

8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-5-メチル-2-ピリジンアミン（5.0 g）を*N,N*-ジメチルホルムアミド（30 mL）に溶解し、2.0 M水酸化ナトリウム水溶液（1.35 mL）を室温でゆっくり加えた。室温で30分攪拌した後、二硫化炭素（2.4 mL）を加え更に30分攪拌した。その後、2.0 M水酸化ナトリウム水溶液（1.35 mL）を室温でゆっくり加え、2時間攪拌した後に、ヨウ化メチル（7.7 g）を加えて一晩攪拌した。得られた反応混合物に氷を加えて酢酸エ

チルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた、メチル *N*-(3-ブロモ-5-メチル-2-ピリジル)-(メチルスルファニル)メタンイミドチオエートは精製することなく次の反応に供した。

メチル *N*-(3-ブロモ-5-メチル-2-ピリジル)-(メチルスルファニル)メタンイミドチオエートにブromo酢酸エチル (5.4 g) を加え 60 °C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後にトリエチルアミンを加えて処理し、更に水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (2.4 g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

#### 参考例 14

8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸

8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (1.33 g) をエタノール (50 mL) に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、1 時間環流下攪拌した。反応混合物に氷を加え、更に 2 N 塩酸 (8 mL) を加えたところ、析出物が得られた。得られた析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥させると、8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸 (1.1 g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.34 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 13.4 (br s, 1H).

#### 参考例 15

*tert*-ブチル *N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)]



ル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] カルバメート

8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-カルボン酸 (500 mg) を *tert*-ブチルアルコール (15 mL) とトルエン (50 mL) の混合物に溶解し、ジフェニルフォスフォルアジド (500 mg) とトリエチルアミン (206 mg) を加え、70℃で2時間加熱した後、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:9) にて精製し、*tert*-ブチル *N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] カルバメート (0.85 g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (br s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.18 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

#### 参考例 16

*tert*-ブチル *N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピルカルバメート

*tert*-ブチル *N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] カルバメート (123 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (65% in oil; 15 mg) を加え、10分間攪拌した。ヨードプロパン (67 mg) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、標記化合物 (133 mg) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (br s, 9H), 1.45-1.60 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H).

## 参考例 17

*N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

*tert*-ブチル *N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルカルバメートを酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (10 mL) を室温にて加え、室温で20時間攪拌した。氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮し、標記化合物 (103 mg) を黄色非晶質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

## 参考例 18

*N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

*N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン (103 mg) とプロピオンアルデヒド (57 mg) をテトラヒドロフラン (1.2 mL) に溶解し、3 M 硫酸 (0.24 mL) を加え、水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を氷冷下で加え、3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、標記化合物 (79 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.33-1.40 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

## 参考例 19

メチル *N*-(3-メトキシ-2-ピラジニル)-(メチルスルファニル)メ

## タンイミドチオエート

3-メトキシ-2-ピラジニンアミン (28.3 g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (230 mL) に室温で 20 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.3 mL) を加えた。1 時間攪拌後、二硫化炭素 (20.4 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。室温で 20 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.3 mL) を加え、1 時間攪拌した。その後ヨウ化メチル (28.2 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 5) にて精製し、標記化合物 (19.1 g) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.58 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 7.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H).

## 参考例 20

エチル 8-メトキシ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピラジニン-3-カルボキシレート

メチル *N*-(3-メトキシ-2-ピラジニル)-(メチルスルファニル)メタンイミドチオエート (19.1 g) のアセトニトリル (42 mL) 溶液にブromo酢酸エチル (18.5 mL) と *iso*-ジプロピルエチルアミン (29 mL) を加え、100℃で14時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷やした後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を *n*-ヘキサンで洗浄し、標記化合物 (10.7 g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 参考例 21

エチル 8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピラジニン-3-カルボキシレート

エチル 8-メトキシ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート (10.7 g) にオキシ塩化リン (75 mL) を加え、130℃で8時間加熱攪拌を行った。得られた反応混合物を室温まで冷却し、氷上に注ぎ、残渣を濾取し、エタノールと水で洗浄し、減圧下乾燥し、標記化合物 (7.6 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.48 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H).

#### 参考例 2 2

*tert*-ブチル *N*-[8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]カルバメート

エチル 8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボキシレート (2.0 g) をテトラヒドロフラン (36 mL) とエタノール (9 mL) に溶解させ、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL) を加え、室温で攪拌させた。氷冷下、1 N塩酸 (19 mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、得られた粗8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボン酸を精製することなく次の反応に用いた。

得られた粗8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボン酸をトルエン (71 mL) に溶解し、*tert*-ブチルアルコール (14 mL) とトリエチルアミン (1.1 mL)、ジフェニルフォスフォリルアジド (1.7 mL) を加え、100℃で4時間加熱した。反応終了後、減圧下濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 (880 mg) を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (br s, 9H), 2.69 (s, 3H), 6.25 (br s, 1H), 7.70 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 参考例 2 3

*N*-[8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラ

ジン-3-イル]-N-プロピルアミン

*tert*-ブチル N-[8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-プロピルアミンを用い、参考例16, 17と同様にして標記化合物を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.59 (ddq, J = 7.1, 7.1, 7.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.05 (ddd, J = 7.1, 7.1, 7.1 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

参考例24

N-[8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N,N-ジプロピルアミン

N-[8-クロロ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N,N-ジプロピルアミンを用い、参考例18と同様にして標記化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.36 (ddq, J = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 3.08 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.6 Hz, 1H).

参考例25

6-クロロ-4-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン

4-ブロモ-6-クロロ-3-ピリダジンアミン (12 g) と4-メトキシ-2-メチルフェニルホウ酸 (10.5 g) をトルエン (240 mL) エタノール (45 mL) 混合溶媒に溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (6.7 g)、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (24 mL) を加えて、100℃で12時間加熱攪拌を行った。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) にて精製し、標記化合物 (7.89 g) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.18 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H).

#### 参考例 26

4- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -3-ピリダジンアミン

6-クロロ-4- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -3-ピリダジンアミン (7.89 g) のメタノール (100 mL) 溶液に 10% Pd-C (含水品; 7.89 g) と、蟻酸アンモニウム (11.96 g) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: エタノール = 10:1) にて精製し、標記化合物 (6.16 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.89 (br s, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 参考例 27

メチル N- [4- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -3-ピリダジニル] - (メチルスルファニル) メタンイミドチオエート

4- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -3-ピリダジンアミン (6.16 g) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (60 mL) に室温で 20 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.43 mL) を加えた。1 時間攪拌後、二硫化炭素 (3.45 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。また、室温で 20 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.43 mL) を加えた。ヨウ化メチル (3.57 mL) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2:1) にて精製し、標記化合物 (1.25 g) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 6.72-6.84 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.97

(d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 参考例 28

エチル 8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-カルボキシレート

メチル *N*- [4- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) -3-ピリダジニル] - (メチルスルファニル) メタンイミドチオエート (1.25 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にブromo酢酸エチル (0.87 mL) と *i*Pr<sub>2</sub>EtN (1.36 mL) を加え、100℃で14時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:3) にて精製し、標記化合物 (628 mg) を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.79-6.95 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H).

#### 参考例 29

2- [ (6-クロロ-4-ピリミジニル) アミノ] -1-ブタノール

4, 6-ジクロロピリミジン (5.0 g) と2-アミノ-1-ブタノール (6.5 mL) を1, 4-ジオキサン (26 mL) 中で1時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:10) にて精製し、標記化合物 (5.6 g) を淡橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.58 (br s, 1H), 3.66 (dd,  $J = 10.8, 5.2$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 10.8, 3.6$  Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

#### 参考例 30

2-(4-ピリミジニルアミノ)-1-ブタノール

2- [ (6-クロロ-4-ピリミジニル) アミノ] -1-ブタノールをエタ

ノール (110 mL) に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.5 mL) を加え、Pd-C (含水晶; 0.55 g) を添加し、常温常圧の水素雰囲気下、水素添加を行った。反応終了後 Pd-C を濾去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン-メタノールで抽出し、溶媒を留去することで標記化合物 (4.3 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 3.66 (dd,  $J = 11.2, 6.0$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 11.2, 3.6$  Hz, 1H), 3.88 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

#### 参考例 3 1

##### 2-[(5-ブromo-4-ピリミジニル) アミノ]-1-ブタノール

2-(4-ピリミジニルアミノ)-1-ブタノール (4.2 g) を酢酸 (42 mL) に溶解し、臭素 (1.5 mL) を常温で滴下した。そのままの温度で一日攪拌した後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:1) にて精製し、標記化合物 (4.4 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.58-1.81 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J = 10.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 10.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

#### 参考例 3 2

##### 8-ブromo-2-エチル-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-*c*]ピリミジン

2-[(5-ブromo-4-ピリミジニル) アミノ]-1-ブタノール (3.3 g) をキシレン (27 mL) に溶解し、チオニルクロライド (4.9 mL) を加えて 100°C で一日加熱攪拌した。析出した結晶を濾取し、1 M 炭酸ナトリウム水溶液に懸濁した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、標記の粗生成物 (3.0 g) を橙色油状物として得た。この標記化合物は精製することなく次の反応に用いた。



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.55-1.67 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J = 11.2, 8.0$  Hz, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (s, 1H).

### 参考例 3 3

8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン

8-ブロモ-2-エチル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン (3.0 g) をトルエン (60 mL) に溶解し、活性化された二酸化マンガン (3.5 g) を加え 90℃ で一日加熱攪拌した。二酸化マンガンを手用ろ紙を用いて濾去し、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 10) にて精製し、標記化合物 (1.3 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.84-2.99 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

### 参考例 3 4

8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-3-カルバアルデヒド

8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン (1.0 g) を、オキシ塩化リン (1.2 mL) と *N,N*-ジメチルホルムアミド (4.4 mL) の混合物に室温に加えた。そのまま 80℃ で1日加熱攪拌し、室温まで冷却した後、氷上にゆっくりと注いだ。酢酸エチルで抽出し、水洗した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 5) にて精製し、標記化合物 (0.5 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 3.15 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

### 参考例 3 5

1-(8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-3-イル)-1-ブタノール

8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-3-カルバアルデヒドを参考例5と同様に反応させ標記化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 2H), 5.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

#### 参考例36

1-(8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-3-イル) ブチルエチルエーテル

1-(8-ブロモ-2-エチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-3-イル) -1-ブタノールを参考例5と同様に反応させ標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.50 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.22-3.43 (m, 2H), 4.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

#### 実施例1

8-(2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル

参考例1で合成した8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル (0.92 g, 3.9 mmol) をトルエン (32 mL) とメタノール (8 mL) の混合溶媒に溶解させ、2, 4-ジクロロベンゼンボロン酸 (1.49 g, 7.8 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (230 mg, 0.2 mmol) を加え、窒素雰囲気下2時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、シリカゲル (カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、標記化合物 (1.03 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 3.14 (q,  $J = 7.5$  Hz,

2H), 4.03 (s, 3H), 7.41 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 9.23 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 2

*tert*-ブチル *N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]カルバメート

8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル (1.03 g, 2.9 mmol) をエタノール (11 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.7 mL, 7.3 mmol) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応終了後氷温まで冷却し 2 N 塩酸 (7.3 mL) を加え、pH を 5 に調節した。得られた反応混合物を、酢酸エチルで抽出したのち、水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた 8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸は精製することなく次の反応に用いた。

得られた 8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸を *tert*-ブチルアルコール (15 mL) に溶解し、ジフェニルフォスフォルルアジド (0.69 mL, 3.2 mmol) とトリエチルアミン (0.49 mL, 3.5 mmol) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:2) にて精製し、標記化合物 (0.85 g) を白色非晶形として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H), 2.81 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

## 実施例 3

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]

ピラジン-3-イル] -N-プロピルアミン

*tert*-ブチル N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]カルバメート (200mg, 0.49mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.6mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (65% in oil; 27mg, 0.74mmol) を加え、10分間攪拌した。ヨードプロパン (0.062mL, 0.64mmol) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた *tert*-ブチル N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-プロピルカルバメートは精製せずに次の反応に供した。

*tert*-ブチル N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-プロピルカルバメートを酢酸エチル (1mL) に溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液 (1.9mL, 7.4mmol) を室温にて加え、室温で20時間攪拌した。氷冷下、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:4) にて精製し、標記化合物 (151mg) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.07 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.56-1.69 (m, 2H), 2.81 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H).

#### 実施例4

N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N,N-ジプロピルアミン 塩酸塩

N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-プロピルアミン (296mg, 0.85mmol)

o 1) とプロピオンアルデヒド (0.19 mL, 2.6 mmol) をテトラヒドロフラン (1.1 mL) に溶解し、3 M 硫酸 (0.87 mL, 2.6 mmol) を加え、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg) を氷冷下で加え、3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 2) にて精製し、*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン (272 mg) を淡黄色結晶として得た。得られたフリー体を、常法を用いて塩酸-エーテルにより塩酸塩とし、標記化合物 (250 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.79-0.87 (m, 6H), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.05-3.13 (m, 4H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H).

#### 実施例 5

6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル

5-クロロ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-ピラジニアミン (1.1 g, 4.0 mmol) とメチル 2-クロロ-3-オキソペンタノエート (5.7 mL) を混合させ、170℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標記化合物 (0.56 g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.42 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).

#### 実施例 6

*tert*-ブチル *N*-[6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]カルバメート

6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-カルボン酸メチルエステルを用いて実施例2と同様にして標記化合物を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.17 (br s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

#### 実施例7

*N*-[6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

*tert*-ブチル *N*-[6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]カルバメートを用いて実施例3と同様にして標記化合物を赤茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.07 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.56-1.70 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

#### 実施例8

*N*-[6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

*N*-[6-クロロ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミンを用いて実施例3と同様にして標記化合物を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87-0.94 (m, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.37-1.49 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

## 実施例 9

8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル

8-ブロモ-2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-カルボン酸メチルエステル (0.30 g, 1.0 mmol) をトルエン (5.6 mL) とメタノール (1.4 mL) の混合溶媒に溶解させ、2, 4-ジクロロベンゼンボロン酸 (0.382 g, 2.0 mmol) と、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (116 mg, 0.1 mmol) を加え、窒素雰囲気下4時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) にて精製し、標記化合物 (391 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.11 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.41 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例 1 乃至 4 の製造方法に準じて以下の実施例 10 乃至 12 の化合物を合成した。

## 実施例 10

*tert*-ブチル *N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] カルバメート

白色非晶形

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.55 (br s, 9H), 2.58 (s, 3H), 2.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.14 (br s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

## 実施例 11

*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] -*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.07 (m, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H),

1.56-1.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H).

#### 実施例 1 2

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ  
[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩  
白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-0.96 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 7H), 2.74 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 6H), 7.52 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H).

#### 実施例 1 3

8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-3-ニトロイミダゾ [1,  
2-*a*]ピラジン

8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルイミダゾ [1,2-*a*]ピ  
ラジン (0.10 g, 0.36 mmol) をアセトニトリル (0.36 mL) に溶  
解させ、ニトロニウムテトラフルオロボレート (72 mg, 0.54 mmol)  
を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-  
ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メ  
チル-3-ニトロイミダゾ [1,2-*a*]ピラジン (1.54 g) を黄色油状物  
として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.92 (s, 3H), 7.47 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H),  
7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 4.6$  Hz,  
1H), 9.36 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 4

8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチルイミダゾ [1,2-*a*]ピラ  
ジン-3-アミン



8- (2, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチル-3-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (25 mg, 0.077 mmol) をエタノール (0.36 mL) に溶解させ、酢酸 (0.5 mL) と、鉄粉 (22 mg) を加え、加熱環流下 1 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 4:1) にて精製し、8- (2, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-アミン (8 mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47 (s, 3H), 3.23 (br s, 2H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 1 乃至 4 の製造方法に準じて以下の実施例 15 乃至 109 の化合物を合成した。

#### 実施例 15

*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.95 (m, 6H), 1.40-1.53 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.10-3.17 (m, 4H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H).

#### 実施例 16

*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) - 2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*- (1-エチルプロピル) アミン

橙色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.44-1.60 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

## 実施例 17

*N*- (2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル)  
-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80-0.88 (m, 6H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H),  
1.34-1.47 (m, 4H), 1.94 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H),  
3.07-3.15 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 8.24 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H).

## 実施例 18

*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル] -*N*- (1-エチルプロピル) アミン 塩酸塩

橙色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87-0.97 (m, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H),  
1.44-1.60 (m, 4H), 2.82 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 1H), 7.67 (dd,  
*J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),  
8.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

## 実施例 19

*N*-ブチル-*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ  
[1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-エチルアミン 塩酸塩

淡黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87-0.95 (m, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),  
1.29-1.50 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 3.09 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H),  
3.15-3.22 (m, 2H), 3.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz,  
1H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.6  
Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 実施例 20

*N*- (2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル)  
-*N*- (1-エチルプロピル) アミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.05 (m, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.44-1.61 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07-3.15 (m, 4H), 6.94 (s, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1

*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.78-0.88 (m, 6H), 1.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 4H), 2.82 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.06-3.15 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.78 (dd,  $J = 2.3, 8.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H).

#### 実施例 2 2

*N*-[8-(2,4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85-0.93 (m, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38-1.49 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.02-3.11 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.44 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 3

*N*-[2-エチル-8-(2,4,6-トリメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.80-0.88 (m, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.35-1.47 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07-3.16 (m, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 6.44 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H).

#### 実施例 2 4

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン 塩酸塩  
白色非晶質

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77-0.89 (m, 6H), 1.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 2.77 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H).

#### 実施例 25

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン 塩酸塩  
淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80-0.88 (m, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.34-1.47 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.06-3.14 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.98 (dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 26

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン 塩酸塩  
淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.94 (m, 6H), 1.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38-1.52 (m, 4H), 2.87 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.05-3.13 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.98 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H).

#### 実施例 27

*N*-[6-クロロ-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン  
白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.93 (m, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H),

1. 37-1.48 (m, 4H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 7.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 2.0, 8.1$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

#### 実施例 28

3-クロロ-4-[6-クロロ-3-(ジプロピルアミノ)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル]ベンゾニトリル

淡黄色結晶

以下、実施例 1 と同様またはこれに準じた製造法により合成した。

#### 実施例 29

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.79-0.88 (m, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.34-1.47 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.06-3.15 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 6.72 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H).

#### 実施例 30

*N*-[8-(4-クロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

橙色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84-0.92 (m, 6H), 1.35-1.46 (m, 4H), 1.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.84 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H).

#### 実施例 31

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

橙色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.94 (m, 6H), 1.38-1.52 (m, 4H), 1.45 (t,

$J = 7.5$  Hz, 3H), 2.94 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.09-3.17 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.18 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H).

### 実施例 3 2

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.97 (m, 6H), 1.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.43-1.55 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.99 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.08-3.17 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.00 (m, 2H), 0.27-0.38 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.92-0.99 (m, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.59-1.72 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.79-3.05 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

### 実施例 3 4

*N*-[2-エチル-6-メトキシ-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.93 (m, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.36-1.50 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (s, 1H),

7.55 (s, 1H).

### 実施例 3 5

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

無色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.03-3.09 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

### 実施例 3 6

*N*-[2-エチル-8-(6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

無色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.48-1.58 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.05-3.11 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

### 実施例 3 7

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

無色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.04-3.09 (m, 4H), 3.14 (s, 6H), 6.44 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

### 実施例 3 8

*N*-[2-エチル-8-(2,4,6-トリメチル-3-ピリジル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

## 無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.06-3.11 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

## 実施例 3 9

*N*-[2-エチル-8-(3-メチル-2-ピリジル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

## 無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.06-3.10 (m, 4H), 7.30 (dd,  $J = 7.8, 4.6$  Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H).

## 実施例 4 0

*N*-[2-エチル-8-(6-メトキシ-2, 4-ジメチル-3-ピリジル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

## 無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.06-3.11 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 4 1

*N*-[2-エチル-8-(6-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

## 無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.04-3.10



(m, 4H), 5.97 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 4 2

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルフェニル)イミダゾ [1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37-1.48 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 4 3

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 2.80 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  405  $\text{MH}^+$

#### 実施例 4 4

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 0.76 - 0.92 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.43-1.48 (m, 2H), 2.80 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$

Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

#### 実施例 4 5

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン  
黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 3.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.45 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.57 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

#### 実施例 4 6

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン  
黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.37 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 0.74-0.88 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.83 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.02 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

#### 実施例 4 7

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジイソブチルアミン 塩酸塩

白色結晶

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz,

3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  419  $MH^+$

#### 実施例 4 8

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  363  $MH^+$

#### 実施例 4 9

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-エチル-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  391  $MH^+$

#### 実施例 5 0

*N*-ブチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  419  $MH^+$

#### 実施例 5 1

*N*-ベンジル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  453  $MH^+$

#### 実施例 5 2

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-(2-チエニルメチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  459  $MH^+$

#### 実施例 5 3

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-フリルメチル)-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  443  $MH^+$

## 実施例 5 4

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-イソペンチルアミン

MS (FAB) *m/z* 433  $\text{MH}^+$

## 実施例 5 5

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-[3-(メチルスルファニル)プロピル]アミン

MS (FAB) *m/z* 451  $\text{MH}^+$

## 実施例 5 6

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-ペンチルアミン

MS (FAB) *m/z* 433  $\text{MH}^+$

## 実施例 5 7

*N*-シクロヘキシルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

MS (FAB) *m/z* 459  $\text{MH}^+$

## 実施例 5 8

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

MS (FAB) *m/z* 367  $\text{MH}^+$

## 実施例 5 9

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-エチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

MS (FAB) *m/z* 395  $\text{MH}^+$

## 実施例 6 0

*N*-ブチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 6 1

*N*-ベンジル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミ  
ン

MS (FAB)  $m/z$  457  $MH^+$

実施例 6 2

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-(2-チエニル  
メチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  463  $MH^+$

実施例 6 3

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-(2-フリルメ  
チル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  447  $MH^+$

実施例 6 4

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-イソペンチルア  
ミン

MS (FAB)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 6 5

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-[3-(メチル  
スルファニル)プロピル]アミン

MS (FAB)  $m/z$  455  $MH^+$

実施例 6 6

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]

ピラジン-3-イル] -N-(3-フルオロプロピル) -N-ペンチルアミン  
MS (FAB) m/z 437 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 7

N-シクロヘキシルメチル-N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-(3-フルオロプロピル) アミン

MS (FAB) m/z 463 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 8

N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-(3-フルオロプロピル) -N-(4,4,4-トリフルオロブチル) アミン

MS (FAB) m/z 477 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 9

N-シクロプロピルメチル-N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-(3-フルオロプロピル) アミン

MS (FAB) m/z 421 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 7 0

N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-(3-フルオロプロピル) -N-イソブチルアミン

MS (FAB) m/z 423 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 7 1

N-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル] -N-イソブチル-N-(4,4,4-トリフルオロブチル) アミン

MS (FAB) m/z 473 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 7 2

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  377  $MH^+$

#### 実施例 7 3

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-エチル-*N*-イソペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  405  $MH^+$

#### 実施例 7 4

*N*-ブチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  433  $MH^+$

#### 実施例 7 5

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチル-*N*-(2-チエニルメチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  473  $MH^+$

#### 実施例 7 6

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジイソペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  447  $MH^+$

#### 実施例 7 7

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチル-*N*-[3-(メチルスルファニル)プロピル]アミン

MS (FAB)  $m/z$  465  $MH^+$

#### 実施例 7 8

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチル-*N*-ペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  447  $MH^+$

実施例 7 9

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチル-*N*-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  487  $MH^+$

実施例 8 0

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例 8 1

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソペンチル-*N*-プロピルアミン

MS (FAB)  $m/z$  419  $MH^+$

実施例 8 2

*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47-1.38 (m, 4H), 2.78 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.06 (dd,  $J = 7.2, 8.8$  Hz, 4H), 3.02 (s, 3H), 7.05 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 8 3

*N*-[8-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

橙色油状物



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.47-1.38 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.06 (dd,  $J = 7.6$ , 7.6 Hz, 4H), 7.53 (ddd,  $J = 0.4$ , 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 0.4$ , 4.8 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 0.4$ , 4.8 Hz, 1H).

#### 実施例 8 4

*N*-[8-(2,4-ジブロモフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

橙色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.46-1.38 (m, 2H), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.08 (dd,  $J = 7.2$ , 7.2 Hz, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 0.8$ , 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 0.4$ , 4.4 Hz, 1H).

#### 実施例 8 5

*N*-[8-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.45-1.38 (m, 4H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07 (dd,  $J = 7.6$ , 7.6 Hz, 4H), 7.43 (dd,  $J = 2.0$ , 10.0 Hz, 1H), 7.45 (ddd,  $J = 0.4$ , 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 7.2$ , 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 8 6

*N*-[8-(2-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.46-1.40 (m, 2H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H),

6.98 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 87

*N*-(*sec*-ブチル)-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30-1.44 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.18-3.04 (m, 3H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 88

*N*-(*sec*-ブチル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.0 (m, 2H), 0.25-0.29 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.06 (m, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 89

*N*-ブチル-*N*-(*sec*-ブチル)-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.02-1.12 (m, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.20-1.46 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 2H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.02-3.20 (m, 3H), 7.39 (dd,

$J = 2.0, 8.4 \text{ Hz, 1H}$ , 7.55 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.69 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.92 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.04 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ).

#### 実施例 9 0

*N*-(*sec*-ブチル)-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン  
黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92-0.80 (m, 6H), 1.01 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.09 (dd,  $J = 6.8, 9.8 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.31 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.30-1.46 (m, 2H), 1.62-1.82 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 3H), 2.92-3.12 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.55 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.69 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.92 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.06 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz, 1H}$ ).

#### 実施例 9 1

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-3-チオフェニルアミン  
黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.23-0.10 (m, 1H), 0.00-0.12 (m, 1H), 0.18-0.32 (m, 1H), 0.28-0.40 (m, 1H), 0.67-0.73 (m, 1H), 1.34 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.00-2.24 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.56-2.72 (m, 1H), 2.81 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz, 2H}$ ), 2.86-3.12 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.0, 8.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.56 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.68 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.98 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.22-8.14 (m, 1H).

#### 実施例 9 2

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-3-チオフェニルアミン  
黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.28-1.40 (m, 2H),

1.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.90-2.20 (m, 2H), 2.50-3.02 (m, 6H), 3.01-3.21 (m, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 7.42 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 3

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジイソブチルアミン

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 4

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジイソブチルアミン

##### 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 12H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 2.82 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 3.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 5

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジイソブチルアミン

##### 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 12H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.56-1.68 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H),

7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 6

*N*-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル)-*N*, *N*-ジイソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 12H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 6.94 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 7

*N*-ブチル-*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.58-1.65 (m, 1H), 2.81 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 9 8

*N*-ブチル-*N*-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル)-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.24-1.46 (m, 4H), 1.48-1.67 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

## 実施例 9 9

*N*-ブチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 6.50 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

## 実施例 1 0 0

*N*-ブチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20-1.41 (m, 4H), 1.59-1.68 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

## 実施例 1 0 1

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.05-0.04 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 2H), 0.76-0.96 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 2.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.96 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J*

= 4.4 Hz, 1H).

#### 実施例 102

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.12-0.02 (m, 2H), 0.29-0.40 (m, 2H), 0.73-0.85 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 7.94-8.04 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H).

#### 実施例 103

*N*3, *N*3-ジプロピル-6-ブロモ-8-(4-クロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

無色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.36-1.46 (m, 7H), 2.85 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.05-3.09 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

#### 実施例 104

*N*3, *N*3-ジプロピル-5-ブロモ-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

橙色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04-3.09 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

#### 実施例 105

8-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)-2-エチル

イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-6-イル シアナイド

橙色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.05-3.11 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H).

実施例 106

*N*3-イソブチル-*N*3-プロピル-6-ブロモ-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-アミン

無色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H).

実施例 107

*N*3, *N*3-ジプロピル-6-ブロモ-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-アミン

橙色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.03-3.09 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H).

実施例 108

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-イソプロピルイミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-アミン

無色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz,



6H), 1.38-1.48 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 109

N3, N3-ジプロピル-2-イソプロピル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-アミン

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.28 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 3.2 Hz, 6H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 4H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 110

1-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル]ブチル エチル エーテル

参考例 5 で得られた 1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)ブチル エチル エーテルを用いて、実施例 1 と同様にカップリング反応を行うことによって標記化合物を淡黄色油状物として得ることができた。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92-0.98 (m, 3H), 1.15-1.37 (m, 7H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

実施例 110 の製造法に準じて以下実施例 111 乃至 114 を合成した。

#### 実施例 111

3-(1-エトキシブチル)-2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.98 (m, 3H), 1.15-1.34 (m, 7H), 1.41-

1.55 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.72-4.78 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 1 2

8- (2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル) -3- (1-エトキシブチル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.98 (m, 3H), 1.15-1.34 (m, 7H), 1.41-1.57 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 1 3

8- (2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3- (1-エトキシブチル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-0.98 (m, 3H), 1.13-1.35 (m, 7H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.24-3.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.70-4.77 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.89 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 1 4

8- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -3- (1-エトキシブチル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-0.98 (m, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.40-1.55 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.72-2.87 (m, 2H), 3.29 (dq,  $J = 9.3, 7.0$  Hz, 1H), 3.39 (dq,  $J = 9.3, 7.0$

Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.73-4.80 (m, 1H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 115

4- [2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン-3-イル]-4-ヘプタノール

1-(8-クロロ-2-エチルイミダゾ [1,2-a]ピラジン-3-イル)-1-ブタノン (226 mg, 0.90 mmol) と 4,6-ジメチル-2-メトキシベンゼンボロン酸 (198 mg, 1.1 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (4.5 mL) と水 (0.75 mL) の混合溶媒に溶解させ、水酸化バリウム 8水和物 (347 mg, 1.1 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (79 mg, 0.068 mmol) を加え、窒素雰囲気下 4 時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄したのち、濾液を合わせて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 3) にて精製し、1-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン-3-イル]-1-ブタノン (245 mg) を白色非晶形として得た。

得られた 1-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン-3-イル]-1-ブタノン (220 mg, 0.63 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、氷冷下 0.90 M 臭化プロピルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液 (3.6 mL, 3.2 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 6 : 5) にて精製し、標記化合物 (150 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.96 (m, 6H), 1.18-1.45 (m, 4H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.90-2.12 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.82 (q,

$J = 7.5$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H).

#### 実施例 116

2- [2-エチル-3- [(Z)-1-プロピル-1-ブテニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] -3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル

4- [2-エチル-8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] -4-ヘプタノール (115 mg, 0.29 mmol) とトリエチルアミン (0.48 mL, 3.5 mmol) を塩化メチレン (3 mL) に溶解させ、氷冷下メタンスルホンクロリド (0.13 mL, 1.7 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:1) にて精製し、標記化合物 (111 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.93 (m, 3H), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (dq,  $J = 7.5, 7.4$  Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.74 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.71 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 117

2- [2-エチル-3- (1-プロピルブチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] -3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル

2- [2-エチル-3- [(Z)-1-プロピル-1-ブテニル] イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-イル] -3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル (41 mg, 0.12 mmol) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、10%パラジウム-カーボン (50%含水晶; 120 mg) を加え、水素雰囲気下常圧45℃で4時間加熱攪拌した。さらに室温で15時間攪拌した。反応混合物を濾過したのち、酢酸エチルで洗浄し、濾液を合わせて減圧下濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝１：１）にて精製し、標記化合物（２５ｍｇ）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84-0.92 (m, 6H), 1.04-1.33 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.71-1.91 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

上記実施例１１６と１１７の製造法に準じて実施例１１８乃至１２０を合成した。

#### 実施例１１８

２－〔２－エチル－３－〔（*Z*）－１－エチル－１－プロペニル〕イミダゾ〔１，２－*a*〕ピラジン－８－イル〕－３，５－ジメチルフェニル メチル エーテル

橙色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.47 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.76 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例１１９

２－〔２－エチル－３－（１－エチルプロピル）イミダゾ〔１，２－*a*〕ピラジン－８－イル〕－３，５－ジメチルフェニル メチル エーテル

白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.79-0.87 (m, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

#### 実施例１２０

８－（２，４－ジメトキシフェニル）－２－エチル－３－（１－エチルプロピ

ル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン

無色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78-0.86 (m, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.60-6.67 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

実施例 1 2 1

*N*-[8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

1-(2, 4-ジメチルフェニル)-3-オキソブチル シアナイド (10.13 g, 0.05 mol) のエタノール (100 mL) 溶液に酢酸 (5 mL)、ヒドラジン-水和物 (2.52 g, 0.05 mol) を加え、8時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、4-(2, 4-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-ピリダジンアミンの粗化合物を得た。

得られた 4-(2, 4-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-ピリダジンアミンの *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液にメチル 2-クロロ-3-オキソペンタノエート (7 mL) を加え、140℃で6時間加温した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルの粗化合物を得た。

得られた 8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-カルボン酸メチルエステルのエタノール (100 mL) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、3時間加熱還流した。反応混合物をそのまま減圧下濃縮した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水層に 5 N 塩酸を加え (pH=1)、酢酸エチルで抽出し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボン酸の粗化合物(2.8 g)を得た。

得られた8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボン酸(2.8 g, 9.05 mmol)のトルエン(40 mL)溶液にトリエチルアミン(20 mL), *tert*-ブチルアルコール(30 mL), ジフェニルフォスフォルアジド(1.95 mL, 9.05 mmol)を加え、140℃で6時間加熱した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、*tert*-ブチル *N*-[8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]カルバメートの粗化合物を得た。

得られた *tert*-ブチル *N*-[8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]カルバメートの酢酸エチル(10 mL)溶液に、4 N塩酸/酢酸エチル(30 mL)を加え、室温で14時間攪拌した。氷冷下5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-アミンの粗化合物を得た。

得られた8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-アミン(9.05 mmol)のジクロロメタン(60 mL)溶液にプロピオンアルデヒド(3.26 mL, 45.25 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。そこにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.75 g, 27.15 mmol)を徐々に加え、更に酢酸(1 mL)を滴下し、5時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：9）で精製し、標記化合物（8.8 mg）を淡緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 365 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 122

*N*-[8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

メチル 8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボキシレート (373 mg, 1.20 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.603 mL, 3.0 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下 5 N 塩酸 (0.603 mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボン酸の粗化合物を得た。

粗 8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボン酸 (1.206 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.202 mL, 1.4 mmol)、*t*-ブチルアルコール (5 mL)、ジフェニルフォスフォルアジド (0.26 mL, 1.2 mmol) を加え、90℃で1時間、110℃で4時間加熱した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、粗 *tert*-ブチル *N*-[8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]カルバメートを得た。

粗 *tert*-ブチル *N*-[8-(2,4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]カルバメートの酢酸エチル (5



mL) 溶液に、4 N塩酸/酢酸エチル (15 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、粗8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-アミンを得た。

粗8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-アミン (1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下プロピオンアルデヒド (0.435 mL, 6.0 mmol)、3 M硫酸 (2.01 mL, 6.0 mmol) を加え、同温で水素化ホウ素ナトリウム (182 mg, 4.8 mmol) を徐々に加た。30分間加熱攪拌した後、室温にして20分攪拌し、氷冷下5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:15) で精製し、標記化合物 (42 mg, 10% (4 steps)) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.79 (br s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

以下実施例123乃至126は実施例122と同様の方法によって合成した。  
実施例123

*N*-[8-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d,

$J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H).

MS (ESI)  $m/z$  383  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1 2 4

*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

橙色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6H), 1.34 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.75-1.88 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 3.07 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.59 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.4, 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.24 (d,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ , 1H).

#### 実施例 1 2 5

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02-0.06 (m, 2H), 0.34-0.44 (m, 2H), 0.84-1.00 (m, 1H), 1.02 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H), 1.43 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.63-1.76 (m, 1H), 2.95 (q,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.17 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 4H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.69 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J = 2.4, 8.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H).

MS (ESI)  $m/z$  409  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1 2 6

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 6H), 1.28 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ,

3H), 1.33-1.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.79 (br s, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

#### 実施例 1 2 7

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

*N*-[8-ブロモ-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン (50 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解させ、2,4-ジクロロベンゼンボロン酸 (53 mg)、水酸化バリウム 8 水和物 (88 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (16 mg) を加え、窒素雰囲気下 2 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン (43 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.38-1.44 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 6.99 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

以下、実施例 1 2 7 の方法に準じて実施例 1 2 8, 1 2 9 を合成した。

#### 実施例 1 2 8

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

無色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.35-1.46 (m, 4H), 2.59

(s, 3H), 3.08-3.12 (m, 4H), 7.38 (ddd,  $J = 8.4, 2.0, 0.4$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.4, 0.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 129

*N*3-イソブチル-*N*3-プロピル-8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 0.93 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.37-1.47 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 130 乃至実施例 187 は、実施例 4 と同様にして合成した。

#### 実施例 130

*N*-[8-(2,4-ジクロロ-6-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07 (dd,  $J = 6.4, 8.0$  Hz, 4H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 131

*N*-8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.08 (dd,  $J = 6.4, 8.0$  Hz, 4H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.94 (d,

$J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 1 3 2

*N*-[8-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 6H), 1.28 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.94 (hept.,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.07 (dd,  $J = 6.4, 8.0 \text{ Hz}$ , 4H), 7.28 (d,  $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 1 3 3

*N*-[8-(2-ブロモ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチル  
イミダゾ [1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 6H), 1.24 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.07 (dd,  $J = 6.4, 8.0 \text{ Hz}$ , 4H), 3.70 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 1 3 4

*N*-[8-(2-ブロモ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 6H), 1.24 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.07 (dd,  $J = 6.4, 8.0 \text{ Hz}$ , 4H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 1H).

### 実施例 1 3 5

*N*-[8-(2, 4-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]

ピラジニン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.07 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 4H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 136

*N*-[8-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジニン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.07 (dd, *J* = 6.0, 7.2 Hz, 4H), 7.29 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

実施例 137

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジニン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 138

*N*-[8-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジニン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz,

3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 139

*N*-[8-(2-クロロ-4,6-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.02 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 140

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メトキシエチル)アミン 塩酸塩

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.30-3.42 (m, 4H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 141

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1,2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メトキシエチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  365  $\text{MH}^+$

#### 実施例 142

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1,2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メトキシエチル)-*N*-プロピルアミン

MS (FAB)  $m/z$  407  $MH^+$

実施例 1 4 3

*N*-ブチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ  
[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メトキシエチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  421  $MH^+$

実施例 1 4 4

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メトキシエチル)-*N*-ペンチルアミン

MS (FAB)  $m/z$  434  $MH^+$

実施例 1 4 5

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-(2-メトキシエチル)アミン

MS (FAB)  $m/z$  421  $MH^+$

実施例 1 4 6

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-  
エチルイミダゾ [1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メチルブチ  
ル)アミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (br s, 2H), 0.78-0.85 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 2.84 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.88-2.89 (m, 3H), 3.17 (dd,  $J = 6.4, 6.8$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 1 4 7

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2-*a*]  
ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-(2-メチルブチル)アミン

黄色油状物



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 0.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.04-1.16 (m, 1H), 1.30-1.44 (m, 1H), 1.46-1.64 (m, 2H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 3H), 3.04 (dd,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 148

*N*-シクロブチルメチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (br s, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.74-1.96 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 149

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.42 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H), 2.22-2.34 (m, 1H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 150

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz,

3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.50-1.78 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 151

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(4-フルオロブチル)-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.50-1.78 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.09 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 152

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(4-フルオロブチル)アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.74-0.84 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.64-1.82 (m, 2H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.38 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.50 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 153

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(4-フルオロブチル)-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.50–1.76 (m, 5H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.13 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 2H), 4.367 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 5 4

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03 (br s, 4H), 0.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 0.74–0.86 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 1 5 5

*N*1-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*1-(3-フルオロプロピル)ブタンアミド

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.50–2.08 (m, 6H), 2.74 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.68–3.98 (m, 2H), 4.48 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.60 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  437  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1 5 6

3-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル](プロピル)アミノ]プロパンニトリル

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz,

3H), 1.48 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.46 (br s, 2H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 157

3- (シクロプロピルメチル) [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] アミノプロパンニトリル  
黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.40 (br s, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.40-2.56 (m, 1H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 158

*N*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] アミン  
黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 4H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 159

*N*-ブチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*- [8- (2, 4-ジクロロフェニル) -2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] アミン  
黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.01 (br s, 2H), 0.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.32-

1.44 (m, 4H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 160

*N*-ブチル-*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.24-1.46 (m, 4H), 1.56-1.70 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.92 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  429  $\text{MH}^+$

#### 実施例 161

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.36 (br s, 4H), 0.74-0.88 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.94-3.10 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  425  $\text{MH}^+$

#### 実施例 162

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

#### 実施例 163

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.03 (br s, 4H), 0.37 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 0.76-0.88 (m, 2H), 1.31 (m,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.81 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

#### 実施例 164

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

MS (ESI)  $m/z$  405  $MH^+$

#### 実施例 165

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-メチルブチル)アミン

黄色油状物

MS (ESI)  $m/z$  441  $MH^+$

#### 実施例 166

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メチルブチル)アミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.33 (br s, 2H), 0.74-0.86 (m, 1H), 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.06-1.18 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38-1.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.82-3.18 (m, 4H), 3.69 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  437  $\text{MH}^+$

## 実施例 167

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-メチルブチル)アミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.35 (br s, 2H), 0.74-0.84 (m, 1H), 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.08-1.18 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.36-1.60 (m, 2H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.84-3.18 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  427  $\text{MH}^+$

## 実施例 168

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(2-メチルブチル)アミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.01 (br s, 2H), 0.33 (br s, 2H), 0.74-0.84 (m, 1H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.06-1.16 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.80-3.18 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.68 (s,

1H), 6.74 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

#### 実施例 169

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0.01 (br s, 2H), 0.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 0.74-0.84 (m, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.86-3.02 (m, 2H), 3.15 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  413  $MH^+$

#### 実施例 170

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (br s, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  409  $MH^+$

#### 実施例 171

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン



## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 0.76–0.86 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.38–1.48 (m, 2H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  399  $\text{MH}^+$

## 実施例 172

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 2H), 0.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 0.80–0.90 (m, 1H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.42–1.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.88–3.06 (m, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  393  $\text{MH}^+$

## 実施例 173

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N, N*-ジイソブチルアミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.52–1.66 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

## 実施例 174

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.10-0.05 (m, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64-1.76 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.89-3.04 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 175

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 176

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.78 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H),

4.45 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 177

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジブロモフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 0.72-0.82 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 178

*N*-[8-(2-ブロモ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 0.76-0.86 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.92-3.12 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 179

*N*-[8-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 0.72-0.84 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.96 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  455  $MH^+$

実施例 180

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.34 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 0.76-0.86 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.92 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 181

*N*-[8-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0.40-0.40 (m, 4H), 0.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 0.78-0.88 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.89 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.98-3.16 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

実施例 182

*N*-[8-(2-ブロモ-4,6-ジメチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -0.30-0.40 (m, 2H), 0.36-0.46 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.54-1.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.98 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.00-3.16 (m, 2H), 3.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 4.4$

Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

### 実施例 183

*N*-[8-(2,4-ジブロモフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジイソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.80 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

### 実施例 184

*N*-8-[5-クロロ-4-(2,5-ジメチル-1*H*-1-ピロイル)-2-メトキシフェニル]-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル-*N*,*N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 0.70-0.82 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

### 実施例 185

*N*3,*N*3-ジシクロプロピルメチル-8-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (br s, 4H), 0.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (br s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  426  $\text{MH}^+$

## 実施例 186

*N*-8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.30-0.36 (m, 4H), 0.72-0.82 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.24 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

## 実施例 187

*N*-8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.28-0.38 (m, 4H), 0.70-0.82 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

以下実施例 188 乃至実施例 195 は実施例 8 と同様にして合成した。

## 実施例 188

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチル-6-メトキシイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.43 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 4H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.38 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

## 実施例 189

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

## 白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.06 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H).

## 実施例 190

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*,*N*-ジシクロプロピルメチルアミン

## 白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.06-0.08 (m, 4H), 0.31-0.43 (m, 4H), 0.78-0.90 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.92-3.11 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

## 実施例 191

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

## 淡黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.11-0.03 (m, 2H), 0.28-0.42 (m, 2H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.86-3.03 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

## 実施例 192

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.09-0.05 (m, 2H), 0.31-0.44 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.88-3.05 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).

## 実施例 193

*N*-[6-クロロ-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.03-0.08 (m, 2H), 0.35-0.45 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.72-1.88 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

## 実施例 194

*N*-[6-クロロ-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.45 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.72-1.88 (m, 2H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.86 (s,



3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

#### 実施例 195

*N*-[6-クロロ-8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(1-エチルプロピル)アミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.05 (m, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.42-1.54 (m, 4H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.93 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).

#### 実施例 196

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.41 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

以下、実施例 197 乃至実施例 260 までは実施例 196 と同様に合成した。

#### 実施例 197

*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.41 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J$

= 7.3, 7.3 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 198

*N*-イソブチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84-0.97 (m, 9H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.91-3.10 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 199

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-プロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.43 (ddq,  $J$  = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.58 (tqq,  $J$  = 7.1, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.98 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (dd,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J$  = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 200

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

黄緑油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H), 1.41 (ddq,  $J$  = 7.3,

7.3, 7.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 3.71 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 201

*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.40 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.62 (dd,  $J = 2.2, 9.0$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 202

*N*-[8-(2,4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 1.42 (ddq,  $J = 7.5, 7.5, 7.5$  Hz, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 203

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06-0.06 (m, 4H), 0.22-0.36 (m, 4H), 0.75-0.85 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 4H), 3.69

(s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 204

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.06 (m, 4H), 0.26-0.35 (m, 4H), 0.72-0.83 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.00-3.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.6$ , 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 205

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.15-0.00 (m, 2H), 0.20-0.34 (m, 2H), 0.72-0.84 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.42 (ddq,  $J = 7.3$ , 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 7.3$ , 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 206

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.05-0.03 (m, 2H), 0.28-0.35 (m, 2H), 0.71-0.82 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40 (ddq,  $J = 7.3$ , 7.3, 7.3 Hz, 2H),

2.60 (s, 3H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 207

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-[8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.13-0.02 (m, 2H), 0.32-0.48 (m, 2H), 0.74-0.85 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.91-3.07 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 208

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

##### 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.05-0.05 (m, 2H), 0.28-0.38 (m, 2H), 0.72-0.85 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 4.54-4.60 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 209

*N,N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06-0.08 (m, 4H), 0.24-0.38 (m, 4H), 0.73-0.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 7.93 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 0

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.07-0.00 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.73-0.84 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.41 (ddq,  $J = 7.5, 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.50 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 1

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06-0.03 (m, 2H), 0.28-0.37 (m, 2H), 0.74-0.85 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 2

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.13-0.02 (m, 2H), 0.22-0.37 (m, 2H), 0.73-0.84

(m, 1H), 1.71-1.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.95 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 3

*N*-[8-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06-0.03 (m, 2H), 0.28-0.37 (m, 2H), 0.73-0.85 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 4

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[2-(メチルスルファニル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03-0.06 (m, 4H), 0.26-0.36 (m, 4H), 0.73-0.86 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.25 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 5

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.08-0.06 (m, 4H), 0.23-0.36 (m, 4H), 0.73-0.85 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.98-3.12 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.75

(s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 6

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチル-*N*-[2-(メチルスルファニル)-8-(2,4,6-トリメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

##### 淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.11--0.01 (m, 2H), 0.25-0.35 (m, 2H), 0.73-0.85 (m, 1H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.61 (tqq,  $J = 7.0, 6.6, 6.6$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.25 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 7

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.11--0.02 (m, 2H), 0.25-0.34 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.61 (tqq,  $J = 7.0, 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.39-2.45 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 8

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

##### 白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.20--0.02 (m, 2H), 0.18-0.35 (m, 2H), 0.73-0.84 (m, 1H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.62 (tqq,  $J = 7.0, 6.6, 6.6$



Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 1 9

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.08-0.00 (m, 2H), 0.28-0.36 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.59 (tqq,  $J = 6.8, 6.6, 6.6$  Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 2 0

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.12- -0.06 (m, 2H), 0.21-0.28 (m, 2H), 0.72-0.84 (m, 1H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.42 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 2H), 3.19 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 2 1

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.02 (m, 2H), 0.26-0.34 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 2 2

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03-0.04 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H), 0.71-0.82 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.39 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.17 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 2 3

*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.06 (m, 2H), 0.27-0.38 (m, 2H), 0.71-0.82 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.39 (ddq,  $J = 7.5, 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.17 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.06 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 1.8, 8.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 2 4

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*

ープロピルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03-0.04 (m, 2H), 0.29-0.36 (m, 2H), 0.71-0.82 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.39 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.17 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

実施例 2 2 5

4- [3- [(シクロプロピルメチル) (プロピル) アミノ] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-8-イル] -3-メチルベンゾニトリル

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.05-0.02 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 2 2 6

*N*- [8- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*- (1-エチルプロピル) アミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99-1.06 (m, 6H), 1.44-1.64 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.94 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

実施例 2 2 7

*N*- (1-エチルプロピル) -*N*- [8- (2-メトキシ-4, 6-ジメチル

フェニル) - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジーン  
3 - イル] アミン

淡黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.07 (m, 6H), 1.44-1.63 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

実施例 2 2 8

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(4-メチル-1, 3-ベンゾジオキ  
ソール-5-イル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピ  
ラジーン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.40 (ddq, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.18 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

実施例 2 2 9

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(5-メチル-2, 3-ジハイドロ-  
1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-2-(メチルスルファニル) イミダ  
ゾ [1, 2 - a] ピラジーン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (ddq, *J* = 7.5, 7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.17 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 4.32 (br s, 4H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 2 3 0

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.02-0.02 (m, 2H), 0.30-0.34 (m, 2H), 0.72-0.84 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.34-1.44 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

### 実施例 231

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.00-0.02 (m, 4H), 0.26-0.32 (m, 4H), 0.70-0.80 (m, 2H), 2.57 (s, 3), 3.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

### 実施例 232

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.24-0.34 (m, 4H), 0.74-0.84 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 0.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.18 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

### 実施例 233

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.24-0.34 (m, 4H), 0.68-0.80 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 234

*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.06 (m, 4H), 0.24-0.36 (m, 4H), 0.68-0.80 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 235

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.22-0.32 (m, 4H), 0.70-0.82 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 236

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4-メチルフ

エニル) - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3  
- イル] アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 4H), 0.24-0.32 (m, 4H), 0.68-0.80 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 2 3 7

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - *N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 4H), 0.22-0.34 (m, 4H), 0.70-0.82 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 7.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 2 3 8

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル - *N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 4H), 0.24-0.32 (m, 4H), 0.72-0.80 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 7.38 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例 2 3 9

*N*-[8-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - *N*, *N*-ジシクロプロピル

## ルメチルアミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 4H), 0.26-0.30 (m, 4H), 0.70-0.80 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.98 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

## 実施例 240

2-[[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル](シクロプロピルメチル)アミノ]-1-エタノール

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03-0.05 (m, 2H), 0.33-0.41 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 2.18 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.43 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.59 (dt,  $J = 5.3, 5.3$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 241

N-[[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロブチルメチル-N-シクロプロピルメチルアミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 2H), 0.26-0.36 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 1.64-1.94 (m, 6H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

## 実施例 242

N, N-ジシクロプロピルメチル-N-2-エチル-8-[[2-メトキシ-4



ー (トリフルオロメチル) フェニル] イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.02 (m, 4H), 0.28-0.34 (m, 2H), 0.70-0.82 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 2 4 3

*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8- [6- (ジメチルアミノ) -4-メチル-3-ピリジル] -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.04-0.04 (m, 4H), 0.24-0.32 (m, 4H), 0.72-0.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.13 (s, 6H), 6.43 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).

実施例 2 4 4

*N*- [8- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*- [3- (メチルスルファニル) プロピル] アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.02-0.02 (m, 4H), 0.28-0.36 (m, 2H), 0.76-0.86 (m, 1H), 1.66-2.74 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 426 MH<sup>+</sup>

## 実施例 2 4 5

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.09-0.07 (m, 2H), 0.17-0.33 (m, 2H), 0.60-0.71 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.32-3.46 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.87-4.03 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 実施例 2 4 6

1-[ [8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル)アミノ] -2-プロパノール

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.03-0.05 (m, 2H), 0.34-0.42 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 9.7, 13.8 Hz, 1H), 2.97-3.13 (m, 2H), 3.50 (dd, *J* = 3.4, 13.8 Hz, 1H), 3.73 (ddq, *J* = 3.4, 9.7, 6.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.95 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

## 実施例 2 4 7

1-[ [8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル)アミノ] -2-プロパノール

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.05-0.07 (m, 2H), 0.32-0.44 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 9.9, 13.0

Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J = 3.6, 13.0$  Hz, 1H), 3.74 (ddq,  $J = 3.6, 9.9, 6.2$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 248

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.08-0.05 (m, 2H), 0.17-0.32 (m, 2H), 0.61-0.71 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.89-4.03 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 249

*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8-[6-(ジメチルアミノ)-2, 4-ジメチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-アミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06-0.03 (m, 4H), 0.23-0.32 (m, 4H), 0.74-0.86 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 4H), 3.12 (s, 6H), 6.30 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 250

2-[ [8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル) アミノ] アセトアミド

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 2H), 0.34-0.46 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.54 (br

s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 5 1

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-(1-シクロプロピルエチル)-*N*-シクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.78 (m, 10H), 1.10-1.25 (m, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  497  $\text{MH}^+$

#### 実施例 2 5 2

*N*-[8-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N, N*-ジシクロプロピルメチルアミン

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.01-0.08 (m, 4H), 0.27-0.36 (m, 4H), 0.71-0.82 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.99-3.07 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 7.21 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 1.8, 8.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 5 3

*N*2-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*2-シクロプロピルメチル-2-フルアミド

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00-0.52 (m, 4H), 0.96-1.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.45 (dd,  $J = 7.2, 13.6$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 7.2, 13.6$  Hz, 1H), 6.25

(s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 254

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-フリルメチル)アミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.04 (m, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H), 0.72-0.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 255

*N*-(2-ブロモエチル)-*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 256

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-テトラヒドロ-1*H*-1-ピロイルエチル)アミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H), 1.76-1.82

(m, 1H), 1.66-1.74 (m, 4H), 2.38-2.48 (m, 4H), 2.51 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.03 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 5 7

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-モルホリノエチル)アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 2H), 0.28-0.34 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 2.28 (br s, 4H), 2.38 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.36 (br s, 2H), 3.47 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 7.27 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 5 8

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-(1*H*-1-ピラゾイル)エチル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.04 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.82 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.29 (dd,  $J = 1.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 5 9

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-(1*H*-1-イミダゾ1イル)エチル]アミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04-0.04 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.05 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

## 実施例 260

*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8-[4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-アミン

## 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00-0.07 (m, 4H), 0.28-0.35 (m, 4H), 0.71-0.82 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 4H), 3.05 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 6.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 261

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン (166 mg) をジクロロメタン (2 mL) に *m*-クロロ過安息香酸 (148 mg) を室温に加え、20 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3) にて分離精製し、標記化合物 (21 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.07 (m, 2H), 0.31-0.42 (m, 2H), 0.76-0.97

(m, 4H), 1.42-1.54 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 262

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

上記の実施例 261 において生成した混合物として、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：3）にて分離精製し、標記化合物（130mg）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.03-0.04 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.27 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

以下、実施例 263 は実施例 261 と同様にして合成した。

#### 実施例 263

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02-0.09 (m, 2H), 0.31-0.43 (m, 2H), 0.79-0.89 (m, 1H), 0.91-0.97 (m, 3H), 1.41-1.54 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.37 (m, 2H), 7.87-7.96 (m, 3H), 8.06 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 264

4-[3-[ジ(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(メチルスルファニ



ル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-8-イル] -3-メトキシベンゾニトリル

*N*-[8-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン (53 mg) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (0.22 mL) に溶かしシアン化亜鉛 (23 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム錯体 (13 mg) を加え、95℃で4時間加熱攪拌し、室温まで冷却し酢酸エチルを加えた。析出した不溶物を濾過して除いた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5) にて精製し、標記化合物 (26 mg) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.02-0.07 (m, 4H), 0.28-0.37 (m, 4H), 0.71-0.82 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

実施例 265 は実施例 264 と同様にして合成した。

#### 実施例 265

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4-テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00-0.10 (m, 4H), 0.28-0.38 (m, 4H), 0.71-0.82 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.98-3.07 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

以下、実施例 266 乃至実施例 269 は、実施例 110 と同様にして合成し

た。

#### 実施例 2 6 6

6-クロロ-3-(1-エトキシブチル)-2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-1.00 (m, 3H), 1.17-1.35 (m, 7H), 1.42-1.57 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.23-3.45 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

#### 実施例 2 6 7

8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(1-エトキシブチル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.97 (m, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.30 (dq,  $J = 7.2, 9.3$  Hz, 1H), 3.42 (dq,  $J = 7.2, 9.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.84-4.90 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 2 6 8

3-(1-エトキシブチル)-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-0.98 (m, 3H), 1.15-1.34 (m, 4H), 1.40-1.53 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 1H), 2.04 (br s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.23-3.47 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 269

1-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ブチル エチル エーテル

淡黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.98 (m, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.21-1.34 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.30 (dq,  $J = 9.3, 7.0$  Hz, 1H), 3.43 (dq,  $J = 9.3, 7.0$  Hz, 1H), 4.83-4.89 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

## 実施例 270

1-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-1-ブタノン O-1-メチルオキシム

1-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-1-ブタノン (60 mg) をエタノール (0.34 mL) と水 (0.28 mL) の混合溶媒に溶かし、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (71 mg) を加え6時間加熱還流を行った。反応液を冷却し水を加えて酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。得られた粗異性体混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) にて分離し、TLC上でR<sub>f</sub>値が大きい異性体1 (31 mg) とTLC上でR<sub>f</sub>値が小さい異性体2 (13 mg) をそれぞれ無色油状物として得た。

(a) 異性体1 :

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93-1.00 (m, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.91 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

(b) 異性体2 :

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.51 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.66 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.82 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.96 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

以下実施例 271, 272 は実施例 270 と同様の方法で合成した。

#### 実施例 271

1 - [8 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - エチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 1 - ブタノン オキシム

(a) TLC 上で R<sub>f</sub> 値が大きい異性体 1 :

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96-1.02 (m, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.57-1.68 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.92 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

(b) TLC 上で R<sub>f</sub> 値が小さい異性体 2 :

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.52 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.67 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.84 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 272

1 - [8 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - 1 - ブタノン O 1 - メチルオキシム

(a) TLC 上で R<sub>f</sub> 値が大きい異性体 1 :

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98–1.04 (m, 3H), 1.61–1.72 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.93–2.99 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

(b) TLC上でR<sub>f</sub>値が小さい異性体2:

無色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.49 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.81 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

実施例273

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メトキシイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン (80 mg) に28%ナトリウムメトサイド溶液 (5 mL) を加え、加熱還流下6時間攪拌した。室温まで冷却後水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:5) にて精製し、標記化合物 (23 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06–0.03 (m, 2H), 0.26–0.35 (m, 2H), 0.72–0.83 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.39 (ddq,  $J = 7.3, 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 2.87–2.92 (m, 2H), 3.08 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.95 (dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

実施例273と同様にして、実施例274を合成した。

## 実施例 274

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-メトキシ-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

淡黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.14-0.01 (m, 2H), 0.19-0.24 (m, 2H), 0.72-0.84 (m, 1H), 0.85-0.93 (m, 3H), 1.35-1.47 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.80-2.97 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

以下、実施例 275 乃至実施例 293 は、実施例 121 と同様にして合成した。

## 実施例 275

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.93 (dt, *J* = 0.73, 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 367 MH<sup>+</sup>

## 実施例 276

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-(1-エチルプロピル)アミン

橙色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.36-1.56 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 0.73, 7.9

Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

#### 実施例 277

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-エチル-6-メトキシイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 4H), 2.73 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.36 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

#### 実施例 278

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-プロピルアミン

黄色結晶

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.05 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.78 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H).

#### 実施例 279

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.30-1.42 (m, 4H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 4.8$  Hz,

1H), 8.24 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

#### 実施例 280

*N*-[8-(2,6-ジメチル-3-ピリジル)-2-エチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 6.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  352  $\text{MH}^+$

#### 実施例 281

*N*-[2-エチル-8-(6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  368  $\text{MH}^+$

#### 実施例 282

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 6H), 1.20-1.30 (m, 3H), 1.33-1.46 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.66-2.88 (m, 2H), 3.20 (dd,  $J = 6.4, 7.9$  Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 8.26 (br s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  381  $\text{MH}^+$



## 実施例 283

*N*-[8-(4-クロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡茶色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 2.85 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

## 実施例 284

*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.68-2.90 (m, 2H), 3.20 (dt, *J* = 0.8, 7.3 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H).

## 実施例 285

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 4H), 2.81 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.95 (dd, *J* = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 387 MH<sup>+</sup>

## 実施例 286

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2, 6-ジメチルフェニル)イミダ

ゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.78 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 6.74 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 381 MH<sup>+</sup>

実施例 287

*N*-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル) -*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 6.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H).

MS (ESI) *m/z* 365 MH<sup>+</sup>

実施例 288

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル) アミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.18- -0.04 (m, 4H), 0.18-0.34 (m, 4H), 0.76-0.92 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 6.72 (br s, 1H), 6.97 (s, 2H), 8.26 (br s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 389 MH<sup>+</sup>

実施例 289

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル]

## アミン

## 淡緑色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.18-0.00 (m, 4H), 0.20-0.36 (m, 4H), 0.76-0.92 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.74-2.96 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  405  $\text{MH}^+$

## 実施例 290

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジンを3-イル]-*N*-プロピルアミン

## 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.21- -0.03 (m, 2H), 0.19-0.35 (m, 2H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 3H), 1.36-1.49 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.71-2.99 (m, 2H), 3.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.26 (dt,  $J = 1.6, 7.3$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (s, 3H), 6.85 (br s, 1H), 8.29 (br s, 1H).

## 実施例 291

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジンを3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-プロピルアミン

## 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.85 (dd,  $J = 1.8, 6.8$  Hz, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.63-2.82 (m, 2H), 2.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H).

## 実施例 292

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.21--0.03 (m, 2H), 0.19-0.37 (m, 2H), 0.75-0.91 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.69-1.91 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.83 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 293

*N*-[2-エチル-8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 3H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.66-1.85 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.88 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.84 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H).

#### 実施例 294

8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-アミン

エチル 8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-カルボキシレート (628 mg) のエタノール溶液 (20 mL) に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.88 mL) を加え、1 時間加熱還流した。氷冷後、5 N 塩酸 (0.88 mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、得られた粗 8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-

ーカルボン酸を精製することなく次の反応に用いた。

得られた 8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-カルボン酸をトルエン (10 mL) に溶解し、*tert*-ブチルアルコール (10 mL) とトリエチルアミン (0.49 mL)、ジフェニルフォスフォルアジド (0.38 mL) を加え、100℃で4時間加熱した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた B o c 体を精製することなく、酢酸エチル (10 mL) に溶解させ、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (15 mL) を加えて、3時間室温で攪拌した。氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、中和し酢酸エチルで抽出した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2) にて精製し、標記化合物 (73 mg) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.29 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.80-6.96 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

#### 実施例 295

*N*- [8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン

実施例 294 で得られた 8- (4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2- (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-アミンを、実施例 4 と同様にアミノ基上をアルキル化することにより標記の化合物を橙色油状物として得ることができた。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.36-1.48 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

以下実施例 296 は実施例 295 と同様の方法によって合成した。

## 実施例 296

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*b*]ピリダジン-3-イル]アミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.11-0.01 (m, 4H), 0.23-0.34 (m, 4H), 0.85-0.99 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

以下実施例 297 乃至 371 は実施例 127 と同様の方法で合成した。

## 実施例 297

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.38-1.44 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 6.82 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

## 実施例 298

*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.38-1.45 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

## 実施例 299

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.38-1.45 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 300

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.76-2.96 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.2, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 1H).

実施例 301

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-プロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 6.83 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

## 実施例 302

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.15-0.10 (m, 2H), 0.15-0.40 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.53-1.68 (m, 1H), 2.86-3.22 (m, 4H), 6.82 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

## 実施例 303

*N*-ブチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H), 1.24-1.41 (m, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 4H), 6.83 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H).

## 実施例 304

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-イソブチル-*N*-(2-メトキシエチル)アミン

緑褐色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.80-3.45 (m, 6H), 6.83 (dd,  $J = 7.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz,



1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 305

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-3-ピリジル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

##### 黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.43 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 1.2, 6.4$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 306

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

##### 白色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.39-1.46 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 307

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-イソブチルアミン

##### 黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.94 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.82-3.38 (m, 4H), 4.43 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.54 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 2.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.0$  Hz,

1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 308

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(4-フルオロブチル)-*N*-イソブチルアミン

緑色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.40-1.80 (m, 5H), 2.82-3.22 (m, 4H), 4.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.46 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 309

*N*-[8-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.37-1.44 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.60-6.63 (m, 2H), 6.79 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.75 (br d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.03 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H).

### 実施例 310

*N*-[8-(2,6-ジメチル-3-ピリジル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.30-1.50 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.81 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 311

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -0.10-0.10 (m, 2H), 0.24-0.38 (m, 2H), 0.72-0.83 (m, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.35-1.43 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.98 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05-3.30 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 1 2

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.20-3.42 (m, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 1 3

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.22-2.36 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.90-3.35 (m, 4H), 6.81 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 1 4

*N*-[8-(6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 6H), 1.30-1.50 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 6.65 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.0$ , 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 2.0$ , 6.8 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J = 2.0$ , 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 1 5

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(4-フルオロブチル)-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H), 1.35-1.80 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 4H), 4.35 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.47 (t,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.84 (dd,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0$ , 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.6$ , 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 1 6

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

淡緑色結晶

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.10 (m, 2H), 0.20-0.40 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.98 (br d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 3.20-3.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H),

4.57 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 1 7

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-プロピルアミン

##### 淡鼠色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.22-3.60 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.44 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.99 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 1 8

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

##### 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-1.00 (m, 2H), 0.25-0.40 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.99 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.20-3.60 (m, 2H), 4.45 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.57 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 1 9

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2-フラニルメチルアミン

##### 黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.60-3.90 (m, 3H), 6.83 (dd,  $J = 7.2$ , 7.2 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 2.0$ , 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0$ , 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 2 0

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)-*N*-イソブチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.43 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.81 (dd,  $J = 6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.03 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 1

*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 1.2$ , 6.4 Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.2$ , 8.0 Hz, 1H).

### 実施例 3 2 2

*N*-[8-(2-エトキシ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.05 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.35-1.43 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.91-4.05 (m, 2H), 6.50 (br s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 3

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジ(3-フルオロプロピル)アミン

淡緑色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.89 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 4.44 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.83 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 1.2, 5.6$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 4

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.80 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.99 (dd,  $J = 1.2, 5.6$  Hz, 1H), 8.09 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 5

*N*-[8-メシチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.42 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 4H), 6.78 (dd;  $J$

= 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 8.09 (dd,  $J = 1.2$ , 6.4 Hz, 1H).

### 実施例 3 2 6

*N*-[8-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.76-6.90 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J = 1.6$ , 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 1.6$ , 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 2 7

*N*-[8-(4-エチル-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 6.53 (s, 2H), 6.79 (dd,  $J = 6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 8

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.06 (m, 2H), 0.22-0.40 (m, 2H), 0.75-0.86 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.32-1.50 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.97 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 6.51



(s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.02 (br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.12 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 2 9

*N, N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.15 (m, 4H), 0.20-0.40 (m, 4H), 0.75-0.85 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 1.2, 6.4$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3 0

*N, N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4,6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.10-0.10 (m, 4H), 0.20-0.30 (m, 4H), 0.75-0.85 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 6.68 (br s, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 1.2, 6.4$  Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3 1

*N*-[8-(2-フルオロ-4,6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.30-1.50 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.36-6.40 (m, 2H), 6.79 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.07 (dd,

$J = 1.2, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ).

### 実施例 3 3 2

*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

淡黄色結晶

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz, 6H}$ ), 1.35-1.43 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.01 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.05 (dd,  $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.72 (dd,  $J = 1.2, 8.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.06 (dd,  $J = 1.2, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ).

### 実施例 3 3 3

*N*-[2-(メチルスルファニル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N, N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz, 6H}$ ), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.26 (s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.01 (dd,  $J = 1.6, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 8.04 (dd, 1.6, 6.8 Hz, 1H).

### 実施例 3 3 4

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-(2-プロピニル)アミン

黄色油状物

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz, 3H}$ ), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.17 (t,  $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 2.52 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.92 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz, 2H}$ ), 6.84 (dd, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 1.2, 6.8 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.33 (dd,  $J = 2.0, 8.4 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.53 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz, 1H}$ ), 7.60 (d,  $J = 8.0$

Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3 5

*N*-[8-(4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ  
[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.35-1.43 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.00-3.18 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.81 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 3H).

### 実施例 3 3 6

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスル  
ファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-  
(3-チエニル)アミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.43 (br s, 6H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 6.02-6.03 (m, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.71 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3 7

*N*-(2-ブチニル)-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メ  
チルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロ  
ピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.72 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.81 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.83 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 3 8

*N*-[8-(2,4-ジクロロ-6-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H).

実施例 339

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-エチル-*N*-プロピルアミン

緑色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 6.82 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H).

実施例 340

*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.35-1.44 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.77-6.86 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H).

実施例 341

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェ

ニル) - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - *N*-プロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.22-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.25 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.51 (s, 2H), 6.77 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 2

*N*-[8 - (2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - *N*-プロピル - *N* - (2 - プロピニル) アミン

黄褐色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.19 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.04 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 3

*N*-[8 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 6.79 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 4

*N*-[8 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスル

ファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン

淡緑色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.35-1.47 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 6.68 (s, 2H), 6.79 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 5

*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-シクロブチルメチル-*N*-プロピルアミン

黄色結晶

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.22-2.40 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.68 (s, 2H), 6.78 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.99 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 6

*N*-[8-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.25-1.45 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.78 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H).

実施例 3 4 7

*N*-[8-(4-メチル-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-

## ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 6.01 (br s, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 6.88-6.97 (m, 2H), 8.08 (dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 1H).

## 実施例 3 4 8

*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.25 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.01 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H).

## 実施例 3 4 9

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-エチルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.22-2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.08-3.24 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.01 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.02 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H).

## 実施例 3 5 0

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N,N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.03-3.18 (m, 4H), 6.83 (dd, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H), 7.22 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 1.2$ , 7.2 Hz, 1H).

#### 実施例 3 5 1

*N*-シクロブチルメチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.18-0.12 (m, 2H), 0.20-0.40 (m, 2H), 0.70-0.85 (m, 1H), 1.50-1.85 (m, 6H), 2.22-2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.10-3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 6.77 (dd,  $J = 6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 1.2$ , 7.2 Hz, 1H).

#### 実施例 3 5 2

*N*-[8-(5-メチル-2,3-ジハイドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*,*N*-ジプロピルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.38-1.45 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 4H), 4.25-4.36 (m, 4H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 8.08 (dd,  $J = 1.2$ , 6.8 Hz, 1H).

#### 実施例 3 5 3

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン

黄色結晶



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.85 (m, 8H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 4.43 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 5 4

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン

##### 橙色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.12 (s, 6H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 1.2, 6.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

#### 実施例 3 5 5

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

##### 黄色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22-1.40 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.89-4.05 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.03 (dd, 1.2, 6.4 Hz, 1H).

#### 実施例 3 5 6

*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-プロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン

##### 褐色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.32-1.43 (m, 2H),

1.50-1.90 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.21-2.36 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.95-3.30 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

### 実施例 357

*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-(3-フルオロプロピル)-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン

褐色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.85 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 4.44 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.80 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

### 実施例 358

*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン

褐色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.15-0.12 (m, 4H), 0.18-0.40 (m, 4H), 0.75-0.85 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.95-3.20 (m, 4H), 3.12 (s, 6H), 6.46 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 359

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-2, 4-ジメチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.35-1.45 (m, 4H),

2.00 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.11 (s, 6H), 6.31 (s, 1H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 360

N3-ブチル-N3-エチル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.13-3.25 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

### 実施例 361

N3-プロピル-N3-テトラヒドロ-2H-4-ピラニル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミン

褐色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.23-1.40 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 3.13 (s, 6H), 3.25-3.42 (m, 4H), 3.87-4.03 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.79 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 1.6, 6.4$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

### 実施例 362

N3, N3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.38-1.44 (m, 4H),

2.39 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.02-3.18 (m, 4H), 3.12 (s, 6H), 6.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 6 3

*N*-[8-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.84-4.05 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 6 4

*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロブチルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-2.02 (m, 10H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.78 (dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H).

### 実施例 3 6 5

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色非晶質

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.20- -0.10 (m, 1H), -0.50-0.08 (m, 1H),

0.12-0.20 (m, 1H), 0.25-0.35 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.79 (dd,  $J=6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J=1.2$ , 6.8 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=1.2$ , 6.8 Hz, 1H).

#### 実施例 3 6 6

*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.22-3.45 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85-4.05 (m, 2H), 6.43 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J=6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J=1.6$ , 7.2 Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J=1.6$ , 6.8 Hz, 1H).

#### 実施例 3 6 7

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.30- -0.08 (m, 1H), -0.02- 0.10 (m, 1H), 0.15-0.40 (m, 2H), 0.60-0.75 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.79 (dd,  $J=6.8$ , 6.8 Hz, 1H), 6.96 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.16 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H).

#### 実施例 3 6 8

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2-フラニルメチルアミン

褐色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.35-1.57 (m, 3H), 1.70-1.95 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.35 (m, 5H), 3.50-3.90 (m, 8H), 6.51 (br s, 2H), 6.79 (dd,  $J=6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz, 1H).

実施例 3 6 9

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-3-フランメチルアミン

褐色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.60-1.95 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.60-3.84 (m, 10H), 6.51 (br s, 2H), 6.80 (dd,  $J=6.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.03 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.93-8.02 (m, 1H).

実施例 3 7 0

*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 1H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.94-3.32 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.43 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J=6.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.93 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.03 (br d,  $J=6.8$  Hz, 1H).

実施例 3 7 1

*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジメチル-6-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン

黄色油状物

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.20-2.35 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.95-3.35 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 6.67 (br s, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J=1.2, 6.4$  Hz, 1H).

#### 実施例 372

8-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

エチル ブロモ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (840 mg) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、ジイソブチルアルミニウムハイドライドの 1 M トルエン溶液 (10 mL) を  $-70^\circ\text{C}$  で滴下し、室温まで上昇させた。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を  $0^\circ\text{C}$  で加え、室温まで昇温した後、酢酸エチルで抽出した。得られた [8-ブロモ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル] メタノールは、精製することなく次の反応に用いた。

得られた [8-ブロモ-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル] メタノール (640 mg) をアセトン (50 mL) に溶解し、活性化された二酸化マンガン (4 g) を加え、一晚攪拌した。二酸化マンガンを手洗いした濾材を用いて濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:10) にて精製すると、8-ブロモ-3-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (120 mg) が褐色油状物として得られた。

得られた 8-ブロモ-3-メチル-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジンを実施例 4 と同様に反応させて標記化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.91 (dd,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J=1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.52-7.57 (m,

2H), 7.83 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H).

実施例 3 7 3 は実施例 1 と同様にして合成した。

#### 実施例 3 7 3

1 - [8 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - エチルイミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 3 - イル] ブチルエチルエーテル

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.21 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.29 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 4.77 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H).

以下、実施例 3 7 4 及至 3 7 6 は実施例 3 7 3 と同様にして合成した。

#### 実施例 3 7 4

3 - (1 - エトキシブチル) - 2 - エチル - 8 - (2 - メトキシ - 4, 6 - ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン

(a) T L C 上で R f 値の大きい異性体 1

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.14-1.36 (m, 1H), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.75 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H).

(b) T L C 上で R f 値の小さい異性体 2

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.14-1.34 (m, 1H), 1.20 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.41-1.54 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.75 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (s, 1H),



7.78 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H).

### 実施例 375

8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(1-エトキシブチル)-  
2-エチルイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.29-3.45 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.76 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J=8.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

### 実施例 376

3-(1-エトキシブチル)-2-エチル-8-(6-メトキシ-2-メチル-  
3-ピリジル)イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン

白色結晶

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.77 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

上記実施例の中でも特に好ましい化合物をあげると、*N*-(2-エチル-8-  
-メシチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-*N*, *N*-ジプロピ  
ルアミン 塩酸塩、*N*-(2-エチル-8-メシチルイミダゾ[1, 2-a]  
ピラジン-3-イル)-*N*-(1-エチルプロピル)アミン、*N*-[8-(2-  
クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラ  
ジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩、*N*-シクロプロピル  
メチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1,  
2-a]ピラジン-3-イル]-*N*-イソブチルアミン、*N*-[8-(2, 4

-ジクロロフェニル) - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-3-チオフェニルアミン、*N*3, *N*3-ジプロピル-2-イソプロピル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-アミン、*N*-[2-エチル-8-(6-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*-[8-(2-メトキシエチル) アミン 塩酸塩、*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、*N*-8-[5-クロロ-4-(2, 5-ジメチル-1*H*-1-ピロイル) - 2-メトキシフェニル] - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル - *N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 2-エチル-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩、*N*3, *N*3-ジプロピル-5-ブromo-8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-アミン、8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 3-(ジプロピルアミノ) - 2-エチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル シアナイド、*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 2-エチル-6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル] - *N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*3, *N*3-ジプロピル-8-(2, 4-ジクロロフェニル) - 2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-アミン、*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) - 2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-

イル] アミン、*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、*N*-[8-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン、*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン、*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、1-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル](シクロプロピルメチル)アミノ]-2-プロパノール、2-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル](シクロプロピルメチル)アミノ]アセトアミド、4-[3-[ジ(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-8-イル]-3-メトキシベンゾニトリル、*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4-テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン、*N*<sup>2</sup>-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

- 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-イル]  
 - N2 - シクロプロピルメチル-2-フルアミド、N- [8 - [2-クロロ-  
 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) イミ  
 ダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-イル] - N-シクロプロピルメチル-N-  
 (2-フリルメチル) アミン、N- [8 - [2-クロロ-4 - (トリフルオロ  
 メトキシ) フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a]  
 ピラジン-3-イル] - N-シクロプロピルメチル-N- (2-モルホリノエ  
 チル) アミン、N- [8 - [2-クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェ  
 ニル] - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-  
 イル] - N-シクロプロピルメチル-N- [2 - (1 H-1-ピラゾイル) エ  
 チル] アミン、N- [8 - [2-クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェ  
 ニル] - 2 - (メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-  
 イル] - N-シクロプロピルメチル-N- [2 - (1 H-1-イミダゾ1イル)  
 エチル] アミン、2 - [2-エチル-3 - (1-エチルプロピル) イミダゾ [1,  
 2 - a] ピラジン-8-イル] - 3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテ  
 ル、3 - (1-エトキシブチル) - 2-エチル-8 - (2-メトキシ-4, 6  
 -ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン、1 - [8 - (2-ク  
 ロロ-4-メトキシフェニル) - 2-エチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン  
 -3-イル] - 1-ブタノン O1-メチルオキシム、3 - (1-エトキシブ  
 チル) - 8 - (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) - 2 - (メチルス  
 ルファニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン、N- [8 - (2-クロロ-4  
 -メトキシフェニル) - 2-メトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン-3-  
 イル] - N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン、N- [2-エチル  
 - 8 - (4-メトキシ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダ  
 ジン-3-イル] - N, N-ジプロピルアミン、N- [2-エチル-8 - (2  
 -メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジ  
 ン-3-イル] - N, N-ジプロピルアミン、N, N-ジシクロプロピルメチル  
 - N- [2-エチル-8 - (2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミ

ダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル] アミン、*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*b*] ピリダジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピル-*N*-(2-プロピニル) アミン、*N*-[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピル-*N*-(3-チエニル) アミン、*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*-プロピルアミン、*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジ

ン-3-イル] - *N*-シクロブチルメチル-*N*-プロピルアミン、*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、*N*-シクロブチルメチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2 *H*-4-ピラニルアミン、*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-プロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-(3-フルオロプロピル)-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、*N*3, *N*3-ジシクロプロピルメチル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、*N*3-プロピル-*N*3-テトラヒドロ-2 *H*-4-ピラニル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロブチルメチル-*N*-テトラヒドロ-2 *H*-4-ピラニルアミン、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2 *H*-4-ピラニルアミン等の化合物や、そのフリー体、塩、それらの溶媒和物（好適には水和物）である。

## 試験例

本発明化合物について、コルチコトロピン放出ホルモン受容体 (CRFR) への結合能およびアデニル酸シクラーゼ活性抑制能を評価した。それぞれの試験方法とその結果は以下の如くである。

### 試験例 1

#### CRFR 結合実験

(1) CRFR 発現細胞の作製: CRFR 結合実験の実験材料にはヒト CRFR 1 を高発現した細胞の膜画分を用いた。CRFR 発現細胞は以下のように作製した。cDNA ライブラリーとして human brain (Quick Clone™ Clontech 社) を用いて CRFR 1 の全長遺伝子を PCR 法により得た。得られた DNA 断片をクローニングベクターに挿入し、塩基配列を確かめた。正しい塩基配列をもつ cDNA を発現ベクター (pcDNA 3.1™, Invitrogen 社) につなぎ変えた。CRFR 1 発現ベクターを HEK 293 細胞に遺伝子を導入し、G418 (1mg/ml) を含んだ細胞培養液中で増殖してきた耐性細胞を限界希釈法によりクローン化した。クローン細胞から以下の実験に示す方法で示す結合実験により、単位蛋白量あたりの膜画分と sauvagine との結合能が高いクローンを最終的に選択して実験に用いた。

(2) 膜画分の調製: CRFR 1 を遺伝子導入した G418 耐性細胞を集め、sonicate buffer (D-PBS-10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM EGTA) で超音波発生器により細胞破碎を行った。超音波破碎後の懸濁液を遠心分離し (46,000×g, 10 分間)、その沈渣をさらに sonicate buffer で再懸濁して同じ操作を繰り返した。最終的に、沈渣は binding buffer (D-PBS-10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM EGTA, 1.5% BSA, 0.15mM bacitracin, 1× protease inhibitor cocktail (COMPLETE™, Boehringer 社) に懸濁して蛋白濃度を 1.6mg/ml に調製し、膜画分として使用した。

(3) 結合実験: Sauvagine との結合実験は 96 穴プレートを用いて、SPA<sup>TM</sup> (Amersham pharmacia 社) を用いて行った。実験は SPA beads 使用説明書に従った。膜画分蛋白 40 mg、beads 0.5 mg と 40 pM の <sup>125</sup>I-sauvagine (Amersham pharmacia 社) を被検化合物存在下で 2 時間室温で放置し、遠心 (1,000 × g、5 分間) 後に各穴の放射活性を Top Count<sup>TM</sup> (Packard 社) にて測定した。

(4) 結合能の算出: 1,000 倍過剰量の非放射 sauvagine を加えた場合の放射活性を非特異的な結合として各々の値から差し引き、被検物質を加えてない放射活性を 100% (control) とし、各値を % (% of control) で表した。被検物質の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより % (% of control) で 50% を示す濃度を求めて IC<sub>50</sub> 値として算出した。

#### 試験例 2 AtT-20 細胞を用いたアデニル酸シクラーゼ活性測定実験

(1) 試験操作: AtT-20 細胞は、マウスの脳下垂体腫瘍由来の細胞株であり、コルチコトロピン放出ホルモン (CRF) に応答して細胞内アデニル酸シクラーゼ系が活性化して環状 AMP (cAMP) を産生し、副腎皮質ホルモン (ACTH) を放出することが知られている (Biochem. Biophys. Res. Com. 106. 1364-1371, 1982)。本試験では、当該細胞 (1 × 10<sup>5</sup>) を D-MEM 培地 (0.1% FBS) に懸濁して、96 穴プレートに蒔き、フォスフォヂエステラーゼ阻害剤 (IBMX、Calbiochem 社) を最終 1 mM の濃度で添加して 30 分間 37℃ で培養した。被検化合物の希釈液と CRF (30 nM) を加えて 10 分間さらに 37℃ で培養した後に、遠心 (500 × g、5 分間) により細胞を集め、lysis buffer (Amersham pharmacia 社) にて細胞を溶解して、ELISA 法を用いて細胞内 cAMP の産生量を定量した。ELISA には cAMP EIA システム (BIOTRAK<sup>TM</sup> Amersham pharmacia 社) を用いた。

(2) アデニル酸シクラーゼ活性阻害能の算出: 得られたデータの処理は以

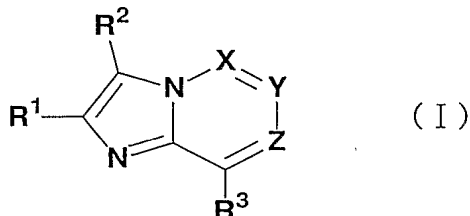


下のように行った。30 nMのCRFを添加した細胞のcAMP産生量を100% (control) とし、各試料の値を% (% of control) で表した。被検物質の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めIC<sub>50</sub>値として算出した。

試験例1において、本発明にかかる化合物は、CRFRに対し優れた結合能を示し、そのIC<sub>50</sub>値10~5000 nMであった。また、試験例2において、本発明にかかる化合物は、CRFによるアデニル酸シクラーゼ活性に対し、優れた抑制作用を示した。

## 請求の範囲

1. 式で表される化合物またはその塩。



式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ は同一または相異なって水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または $C_{1-7}$ 脂肪族アシル基を示す]、 $-CO-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、 $-CO-A^1$  [ $A^1$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基または $C_{2-8}$ アルキニル基を示す]、 $-G^1-A^2$  [ $G^1$ は $-O-CO-$ 、 $S$ 、 $SO$ または $SO_2$ を、 $A^2$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基を示す] または  $-SO_2-NR^{1a}R^{1b}$  [ $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す] で表わされる基を示し、更に前記 $R^1$ はハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および $C_{2-6}$ アルケニルチオ基から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

$R^2$ は

(a)ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルケニル

オキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシC<sub>2-6</sub>アルケニル基、-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> [R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオC<sub>1-6</sub>アルキル基、アミノカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヘテロアリールカルボニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、アリール基、5乃至14員複素環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基またはC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシカルボニル基を示す]、-CO-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> [R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、-CO-A<sup>3</sup> [A<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-8</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-8</sub>アルケニルオキシ基、アリール基またはヘテロアリール基を示す]、-O-C(O)-A<sup>4</sup> [A<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基またはC<sub>2-8</sub>アルキニル基を示す]、-G<sup>2</sup>-A<sup>5</sup> [G<sup>2</sup>はS、SOまたはSO<sub>2</sub>を、A<sup>5</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>2-6</sub>アルケニル基を示す]で表わされる基もしくは5乃至14員非芳香族複素環式基を示すか、または、

(b)R<sup>1</sup>と結合して一緒になり環を形成していてもよく、更に、

前記(a)または(b)の場合においてR<sup>2</sup>はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、-NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> [R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を示す]、アリール基およびヘテロアリール基から選ばれる少なくとも1の基で置換されていてもよい；

R<sup>3</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または5乃至14員芳香族複素環式基を示し；

X、YおよびZはそれぞれ独立に(a)Nまたは(b)CR<sup>4</sup> [式中、R<sup>4</sup>は(aa)水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-</sub>

$C_6$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $-NR^{4a}R^{4b}$  [式中、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基、ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、アリール $C_{1-6}$ アルキル基、アリール基、5乃至14員複素環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基または $C_{2-6}$ アルケニルオキシカルボニル基を示す] もしくは $-G^3-A^6$  [式中、 $G^3$ はS、SOまたはSO<sub>2</sub>を； $A^6$ は $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-6}$ アルケニル基を示す]を示すか、または、(bb) $R^4$ どうし、若しくは、 $R^2$ と $R^4$ とで結合して一緒に環を形成していてもよい。]を示す；この場合において、X、YおよびZのうち少なくとも2つは $CR^4$  [式中の $R^4$ は前記定義と同意義を示す]を示す；ただし、上記定義において、下記(1)乃至(4)の場合の化合物は除かれる。

(1) $R^1$ および $R^2$ がメチル基で、X、YおよびZがCHで、且つ、 $R^3$ が2,4-ジクロロフェニル基である場合、

(2) $R^1$ がトリフルオロメチル基で、 $R^2$ がフッ素原子または臭素原子で、XがNで、Yが $=C(CH_3)-$ で、ZがCHで、且つ、 $R^3$ がフェニル基である場合、

(3) $R^1$ がトリフルオロメチル基で、 $R^2$ がエトキシカルボニル基またはアミド基で、XがNで、Yが $=C(CH_3)-$ で、ZがCHで、且つ、 $R^3$ が3-クロロフェニル基である場合、

(4) $R^1$ が水素原子で、 $R^2$ が4-ホルホルニルメチル基で、XがNで、Yが $CR'-$  [ $R'$ はフェニル基を示す。]で、ZがCHで、且つ、 $R^3$ がフェニル基である場合。

2.  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-8}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基または $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

3.  $R^1$ がメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ s o-プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロピルオキシ基、 $i$ s o-プロピルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、 $i$ s o-プロピルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、メチルスルホニル基またはエチルスルホニル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

4.  $R^1$ が $-G^4-CH_3$  [式中、 $G^4$ は単結合、 $CH_2$ 、OまたはSを示す。] である請求項1記載の化合物またはその塩。

5.  $R^2$ がそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{2-6}$ アルケニルスルホニル基または $-NR^{2a}R^{2b}$  [ $R^{2a}$ および $R^{2b}$ はそれぞれ前記定義と同意義を示す。] である請求項1記載の化合物またはその塩。

6.  $R^2$ が $-NR^{2aa}R^{2bb}$  [式中、 $R^{2aa}$ および $R^{2bb}$ はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、 $C_{1-8}$ アルコキシ $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル基または5乃至14員複素環式基を示し、更に前記 $R^{2aa}$ および $R^{2bb}$ はそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい。] である請求項1記載の化合物またはその塩。

7.  $R^2$ がジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基である請求項1記載の化合物またはその塩。

8.  $R^3$ がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

9.  $R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基または5乃至8員芳香族複素環式基から選ばれる1乃至4個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

10.  $R^3$ がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基およびピロリル基から選ばれる1乃至3個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である請求項1記載の化合物またはその塩。

11. X、YおよびZのうちいずれか1つがNで、残る2つが $CR^{4'}$ （式中、 $R^{4'}$ は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。）である請求項1記載の化合物またはその塩。

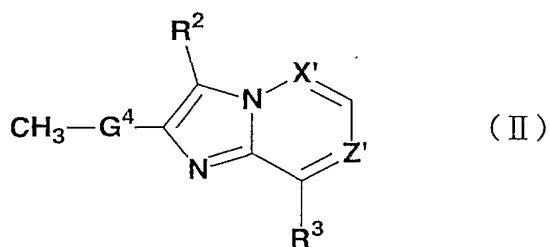
12. XおよびYが $CR^{4'}$ （式中、 $R^{4'}$ は前記定義と同意義を示す。）で、ZがNである請求項1記載の化合物またはその塩。

13. X、YおよびZが $CR^{4'}$ （式中、 $R^{4'}$ は前記定義に同意義を示す。）で表わされる基である請求項1記載の化合物またはその塩。

14.  $R^{4'}$ が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基である請求項11乃至13のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

15.  $R^{4'}$ が水素原子である請求項11乃至13のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

16. 下記式で表わされる請求項1記載の化合物またはその塩。



式中、 $X'$  および  $Z'$  はそれぞれ独立にNまたはCHを〔この場合において $X'$  および  $Z'$  のうち少なくとも1つはCHを示す。〕、 $G^4$ 、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ前記定義と同意義を示す。

17.  $R^2$ が $-NR^{2aa}R^{2bb}$ （式中、 $R^{2aa}$  および  $R^{2bb}$  はそれぞれ独立に水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{2-8}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-8}$ アルコキシ基、

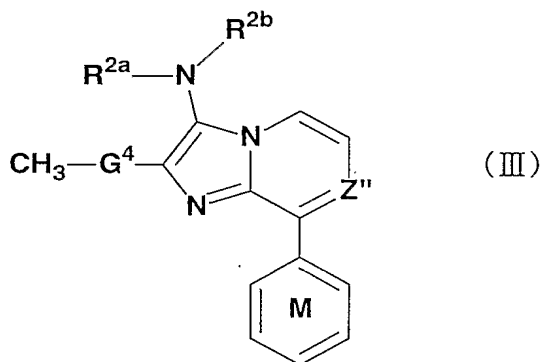
C<sub>1-8</sub>アルコキシC<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基または5乃至14員複素環式基を示し、更に前記R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ独立にハロゲン原子で置換されていてもよい。)である請求項16記載の化合物またはその塩。

18. R<sup>2</sup>がジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基である請求項16記載の化合物またはその塩。

19. R<sup>3</sup>がそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である請求項16記載の化合物またはその塩。

20. R<sup>3</sup>がハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲノC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基または5乃至8員芳香族複素環式基から選ばれる1乃至4個の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基である請求項16記載の化合物またはその塩。

21. 下記式で表わされる請求項1記載の化合物またはその塩。



式中、Z''はNまたはCHを、M環は更に置換基を有していてもよいベンゼン環を、G<sup>4</sup>、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を示す。

22. R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>がそれぞれ独立に水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>2-8</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、5乃至14員非芳香族複素環式基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-8</sub>アルコキシC<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基で、更にそれぞれ独立に

ハロゲン原子で置換されていてもよい請求項 2 1 記載の化合物またはその塩。

2 3.  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 2 1 記載の化合物またはその塩。

2 4. M 環が更にハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロゲノ  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選ばれる 1 乃至 3 個の基で置換されていてもよいベンゼン環である請求項 2 1 記載の化合物またはその塩。

2 5. 化合物が  $N$ -(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル)- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン 塩酸塩、

$N$ -(2-エチル-8-メシチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル)- $N$ -(1-エチルプロピル) アミン、

$N$ -[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン 塩酸塩、

$N$ -シクロプロピルメチル- $N$ -[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ -イソブチルアミン、

$N$ -[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ -プロピル- $N$ -テトラヒドロ-3-チオフェニルアミン、

$N$ 3,  $N$ 3-ジプロピル-2-イソプロピル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-アミン、

$N$ -[2-エチル-8-(6-メチル-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) イミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[2-エチル-8-(4-メトキシ-2, 5-ジメチルフェニル) イミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -シクロプロピルメチル- $N$ -[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ [1, 2- $a$ ] ピラジン-3-イル]- $N$ -(2-メトキシ



エチル) アミン 塩酸塩、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*-8-[5-クロロ-4-(2, 5-ジメチル-1*H*-1-ピロイル)-2-メトキシフェニル]-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチル-6-メチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン 塩酸塩、

*N*3, *N*3-ジプロピル-5-ブromo-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-アミン、

8-(2, 4-ジクロロフェニル)-3-(ジプロピルアミノ)-2-エチルイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-6-イル シアナイド、

*N*-[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-エチル-6-メトキシイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[6-クロロ-2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-アミン、

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]アミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(2-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-(3-フルオロプロピル)アミン、

*N*-[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-イソブチルアミン、

*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-[2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルフォニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル]-*N*, *N*-ジシクロプロピルメチルアミン、

1-[ [8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル) アミノ ] -2-プロパノール、

2-[ [8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] (シクロプロピルメチル) アミノ ] アセトアミド、

4-[3-[ジ(シクロプロピルメチル)アミノ]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-8-イル]-3-メトキシベンゾニトリル、

*N*, *N*-ジシクロプロピルメチル-*N*-[8-(2-メトキシ-4-テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル] アミン、

*N*2-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2

ー（メチルスルファニル）イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-  
2-シクロプロピルメチル-2-フルアミド、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-  
(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-  
シクロプロピルメチル-*N*-(2-フリルメチル)アミン、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-  
(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-  
シクロプロピルメチル-*N*-(2-モルホリノエチル)アミン、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-  
(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-  
シクロプロピルメチル-*N*-[2-(1*H*-1-ピラゾイル)エチル]アミン、

*N*-[8-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-  
(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-  
シクロプロピルメチル-*N*-[2-(1*H*-1-イミダゾ1イル)エチル]ア  
ミン、

2-[2-エチル-3-(1-エチルプロピル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピ  
ラジン-8-イル]-3, 5-ジメチルフェニル メチル エーテル、

3-(1-エトキシブチル)-2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-  
ジメチルフェニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン、

1-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-エチルイミダゾ [1,  
2-*a*] ピラジン-3-イル]-1-ブタノン O1-メチルオキシム、

3-(1-エトキシブチル)-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェ  
ニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン、

*N*-[8-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メトキシイミダゾ  
[1, 2-*a*] ピラジン-3-イル] -*N*-シクロプロピルメチル-*N*-プロ  
ピルアミン、

*N*-[2-エチル-8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1,  
2-*b*] ピリダジン-3-イル] -*N*, *N*-ジプロピルアミン、

$N$ -[2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2- $b$ ]ピリダジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ ,  $N$ -ジシクロプロピルメチル- $N$ -[2-エチル-8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2- $b$ ]ピリダジン-3-イル]アミン、

$N$ -[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $b$ ]ピリダジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2-クロロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

$N$ -[8-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ -プロピル- $N$ -(2-プロピニル)アミン、

$N$ -[8-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2- $a$ ]ピリジン-3-イル]- $N$ ,  $N$ -ジプロピルアミン、

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-(3-チエニル)アミン、

*N*-[8-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピルアミン、

*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*, *N*-ジプロピルアミン、

*N*-[8-(4-クロロ-2, 6-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロブチルメチル-*N*-プロピルアミン、

*N*-ブチル-*N*-シクロブチルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、

*N*-シクロブチルメチル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]アミン、

*N*3, *N*3-ジプロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)-4-メチル-3-ピリジル]-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-アミン、

*N*-[8-(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-2-(メチルスルファニル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルアミン、

*N*3-シクロブチルメチル-*N*3-プロピル-8-[6-(ジメチルアミノ)

－４－メチル－３－ピリジル］－２－（メチルスルファニル）イミダゾ［１，  
２－*a*］ピリジン－３－アミン、

*N*３－シクロブチルメチル－*N*３－（３－フルオロプロピル）－８－［６－  
（ジメチルアミノ）－４－メチル－３－ピリジル］－２－（メチルスルファニル）  
イミダゾ［１，２－*a*］ピリジン－３－アミン、

*N*３，*N*３－ジシクロプロピルメチル－８－［６－（ジメチルアミノ）－４－  
メチル－３－ピリジル］－２－（メチルスルファニル）イミダゾ［１，２－  
*a*］ピリジン－３－アミン、

*N*３－プロピル－*N*３－テトラヒドロ－２*H*－４－ピラニル－８－［６－（ジ  
メチルアミノ）－４－メチル－３－ピリジル］－２－（メチルスルファニル）  
イミダゾ［１，２－*a*］ピリジン－３－アミン、

*N*－［８－（２，６－ジメトキシ－４－メチルフェニル）－２－（メチルス  
ルファニル）イミダゾ［１，２－*a*］ピリジン－３－イル］－*N*－シクロブチ  
ルメチル－*N*－テトラヒドロ－２*H*－４－ピラニルアミン または

*N*－シクロプロピルメチル－*N*－［８－（２，６－ジメトキシ－４－メチル  
フェニル）－２－（メチルスルファニル）イミダゾ［１，２－*a*］ピリジン－  
３－イル］－*N*－テトラヒドロ－２*H*－４－ピラニルアミン である請求項１  
記載の化合物またはその塩。

２６．請求項１記載の化合物またはその塩および薬理学上許容できる担体を  
含有してなる医薬組成物。

２７．副腎皮質刺激ホルモン放出因子（Corticotropin-releasing factor；  
以下、「ＣＲＦ」と称する。）および／またはＣＲＦ受容体が関与する疾患の  
治療剤または予防剤である請求項２６記載の組成物。

２８．ＣＲＦ受容体アンタゴニストである請求項２６記載の組成物。

２９．ＣＲＦ１受容体またはＣＲＦ２受容体のアンタゴニストである請求項  
２６記載の組成物。

３０．うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障  
害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自

閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤である請求項 2 6 記載の組成物。

3 1. 抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病の治療剤または予防剤である請求項 3 0 記載の組成物。

3 2. 消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤である請求項 2 6 記載の組成物。

3 3. アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V 感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤または予防剤である請求項 2 6 記載の組成物。

3 4. C R F 受容体のアンタゴニストの製造のための前記請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

3 5. C R F 1 受容体または C R F 2 受容体のアンタゴニストの製造のための前記請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

3 6. うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過

敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤の製造のための、前記請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

37. CRF 受容体が関与する疾患を有する患者に対し、治療上有効量の前記請求項 1 記載の化合物またはその塩を単回または複数回投与することを特徴とする、CRF 受容体が関与する疾患の治療法または予防法。

38. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する医薬。

39. CRF および／または CRF 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤である請求項 38 記載の医薬。

40. CRF 受容体アンタゴニストである請求項 38 記載の医薬。

41. CRF 1 受容体または CRF 2 受容体のアンタゴニストである請求項 38 記載の医薬。

42. うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤である請求項 38 記載の医薬。

43. 抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病の治療剤または予防剤である請求項 42 記載の医薬。

44. 消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤である請求項 38 記載の医薬。

45. アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症



候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤または予防剤である請求項 3 8 記載の医薬。

4 6. C R F および／または C R F 受容体が関与する疾患の治療剤または予防剤の製造のための前記請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

4 7. 抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病である請求項 3 6 記載の使用。

4 8. アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症の治療剤または予防剤の製造のための前記請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

4 9. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、C R F および／または C R F 受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法。

5 0. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与す

ることにより、C R F 受容体拮抗作用が治療又は予防に有効な疾患を治療又は予防する方法。

5 1. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、C R F 1 受容体または C R F 2 受容体拮抗作用が治療又は予防に有効な疾患を治療又は予防する方法。

5 2. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐を治療又は予防する方法。

5 3. 抑うつ症状が大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病である請求項 5 2 記載の方法。

5 4. 請求項 1 記載の化合物またはその塩の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V 感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁または骨粗鬆症を治療または予防する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01098

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, 471/04, A61K31/4985, 31/5025, 31/5377, 31/437, 31/519, A61P43/00, 25/28, 1/14, 3/04, 3/10, 25/32, 25/30, 25/20, 25/06, 25/04, 9/10, 25/00, 21/02, 25/08, 21/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D487/04, 471/04, A61K31/4985, 31/5025, 31/5377, 31/437, 31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/40090 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 12 August, 1999 (12.08.99), Full text & AU 2298599 A	1, 8-15
X	WO 98/35967 A2 (Neurocrine Biosciences, Inc.), 20 August, 1998 (20.08.98), Full text & EP 970082 A & AU 6279598 A & JP 2001-511813 A	1-10, 12-36, 38-48
X	JP 3-506033 A (E.I. Du Pont de Nemours & Co.), 26 December, 1991 (26.12.91), Full text & WO 90/01030 A1 & AU 3967789 A & EP 353902 A & WO 90/12012 A1 & EP 440659 A & US 517936 A	1, 8-11, 14-16, 19, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 May, 2002 (02.05.02)	Date of mailing of the international search report 21 May, 2002 (21.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01098

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4596872 A (Schering A.G.), 24 June, 1986 (24.06.86), Full text (Family: none)	1, 5, 6, 8-10, 12-15
X	JP 2000-502723 A (Pfizer Inc.), 07 March, 2000 (07.03.00), Full text; particularly, page 19, refer to the formula 1-C and the relevant passages & AU 3456197 A & WO 98/08847 A1 & HR 970454 A & NO 990927 A & ZA 9707687 A & EP 923582 A & PL 332040 A & BR 9711970 A & CN 1227554 A & CZ 9900681 A & HU 9903965 A & SK 23399 A	1-4, 8-11, 14-16, 19, 20, 26-36, 38-48
X	JP 10-72449 A (Pfizer Inc.), 17 March, 1998 (17.03.98), Full text & CA 2207348 A & EP 812831 A & US 6022978 A	1, 26-36, 38-48
A	JP 2000-109431 A (Pfizer Inc.), 18 April, 2000 (18.04.00), & CA 2192289 A & EP 778277 A1	1-36, 38-48

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/01098

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37, 49 to 54  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 37 and 49 to 54 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01098

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 27/06, 27/00, 25/02, 17/14, 9/12, 9/00, 9/06, 9/02, 11/00,  
11/06, 29/00, 37/08, 15/10, 15/12, 15/08, 35/00, 31/18,  
37/04, 13/00, 19/10

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D487/04, 471/04, A61K31/4985, 31/5025, 31/5377, 31/437, 31/519, A61P43/00, 25/28, 1/14, 3/04, 3/10, 25/32, 25/30, 25/20, 25/06, 25/04, 9/10, 25/00, 21/02, 25/08, 21/00, 27/06, 27/00, 25/02, 17/14, 9/12, 9/00, 9/06, 9/02, 11/00, 11/06, 29/00, 37/08, 15/10, 15/12, 15/08, 35/00, 31/18, 37/04, 13/00, 19/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D487/04, 471/04, A61K31/4985, 31/5025, 31/5377, 31/437, 31/519		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/40090 A1 (日産化学工業株式会社) 1999. 08. 12 (全文参照) & AU 2298599 A	1, 8-15
X	WO 98/35967 A2 (NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.) 1998. 08. 20 (全文参照) & EP 970082 A & AU 6279598 A & JP 2001-511813 A	1-10, 12-36, 38-48
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02. 05. 02	国際調査報告の発送日 21.05.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 胡田 尚則 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 3-506033 A (イー・アイ・デュポン・ドウ・ヌムール・アンド ・カンパニー) 1991.12.26 (全文参照) & WO 90/01030 A1 & AU 3967789 A & EP 353902 A & WO 90/12012 A1 & EP 440659 A & US 517936 A	1, 8-11, 14-16, 19, 20
X	US 4596872 A (Schering A.G.) 1986.06.24 (全文参照) (ファ ミリーなし)	1, 5, 6, 8-10, 12-15
X	JP 2000-502723 A (ファイザー・インク) 2000.03.07 (全文、特 に19頁 式1-C及び関連部分参照) & AU 3456197 A & WO 98/08847 A1 & HR 970454 A & NO 990927 A & ZA 9707687 A & EP 923582 A & PL 332040 A & BR 9711970 A & CN 1227554 A & CZ 9900681 A & HU 9903965 A & SK 23399 A	1-4, 8-11, 14-16, 19, 20, 26-36, 38-48
X	JP 10-72449 A (ファイザー・インコーポレイテッド) 1998.03.17 (全文参照) & CA 2207348 A & EP 812831 A & US 6022978 A	1, 26-36, 38-48
A	JP 2000-109431 A (ファイザー・インク) 2000.04.18 & CA 2192289 A & EP 778277 A1	1-36, 38-48



## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3 7, 4 9 - 5 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 3 7, 4 9 - 5 4 に係る発明は、治療による人体の処置方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。